

Année 1955

^{No}
335

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Mademoiselle AYMARD Bernadette née le 20 Janvier 1928 à RIOM (Puy de Dôme)
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

ETUDE DE LA MALADIE
DES INCLUSIONS CYTOMEGALIQUES

Président Monsieur le Professeur LAMY.

Editions de l'A.G.E.M.P.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : AYMARD

Prénoms : Bernadette

N° :

Date de soutenance

1

AYMARD Bernadette
Etude de la maladie
des inclusions cytomégaliqes
Thèse Med. Paris 1955
N°
Dact. in 4° 68 p.
Ed. A.G.E.M.P. 1955

2

AYMARD Bernadette
Etude de la maladie
des inclusions cytomégaliqes
Thèse Med. Paris 1955
N°
Dact. in 4° 68 P.
Ed. A.G.E.M.P. 1955

3

AYMARD
Etude de la maladie
des inclusions cytomégaliqes
Thèse Med. Paris 1955
N°
Dact. in 4° 68 P.
Ed. A.G.E.M.P. 1955

4

AYMARD Bernadette
Etude de la Maladie
des inclusions cytomégaliqes
Thèse Med. Paris 1955
N°
Dact. in 4° 68 P.
Ed. A.G.E.M.P. 1955

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1955

N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Mademoiselle AYMARD Bernadette née le 20 Janvier 1928 à RIOM (Puy de Dôme)
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

ETUDE DE LA MALADIE
DES INCLUSIONS CYTOMEGALIQUES

Président Monsieur le Professeur LAMY.

Editions de l'A.G.E.M.P.



DOYEN HONORAIRE

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BALDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU
CHIRAY, CIERC, DELIBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER,
LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER,
MARION, MATHIEU, MCCQUOT, MIRON, OLIVIER, (E.), OMBREDANNE,
SANNIE, SEZARY, TANON.

BOYER Léon BINET
(membre de l'Institut)

ASSÉSSEUR..... Jean VERNE

I.- PROFESSORS

MM.

ANATOMIE.....	CORDIER G.
Anatomie pathologique.....	DELARUE A.
Bactériologie....	GASTINEL P.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports.....	CHAILLEY-BERT P.
Biologie médicale	VERNE J.
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN R.
Carcinologie	OBERLING C.
Chimie médicale	POIONOVSKI M.
(Hôtel-Dieu	BROCK
Cliniques (Broussais	DE GAUDART D'ALLAI-
Chirurgicales (SALPETRIERE	MONDOR H. (NLS
(COCHIN	QUENU
Clinique Chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERIE D'AUBIGNE
Clinique de cardiologie	DONZELOT E.

Clinique de Chirurgie infantile et Ortopédie.	FEVRE M.
Clinique de Chirurgie Pleuro-pulmonaire.....	MONOD R.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT DUTAILLIS D.
Clinique de Puériculture	LELONG M.
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	DEGOS R.
Clinique des Maladies du Sang	CHEVALLIER P.
Clinique des Maladies du Système Nerveux ...	ALAJOUANINE T.
Clinique des Maladies d'Enfant	DEBRE R.
Clinique des Maladies Infectieuses	MOLLARET P.
Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale ..	DELAY J.
Clinique du Diabète sucré et des Maladies de la nutrition	BOULIN R.
Clinique Gynécologique	FUNCK BRENTANO P.
(Hôtel(Dieu	BENARD H.
Cliniques Médicales...(Bichat	LAROCHE G.
(Cochin	MOREAU R.
(Broussais	DE GENNES L.
Clinique Médicale d'Hydro-climatologie Thérapeutique	JUSTIN-BESANCON L.
Clinique Médicale Propédeutique	PASTEUR VALIERY RADOT I.
(Tarnier	LANTUEJOUL P.
Cliniques Obstétricales Baudeloque	LEVY SOLAL E.
(PORT-Royal	LACOMME M.
Clinique Ophtalmologique	VELTER E.
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	AUBIN A.
Clinique Physio-Pathologique des Problèmes Alimentaires (Chaire à titre personnel) ...	RICHET C.
Clinique Psychiatrique Infantile.....	HEUYER C.
Clinique Rhumatologique et sociale	COSTE F.
Clinique Stomatologique	DECHAUME M.
Clinique Thérapeutique Chirurgicale	SENEQUE J.
Clinique Thérapeutique Médicale	LEMAIRE A.
Clinique Urologique	FEY B.
Embryologie	GIROUD A.
Génétique	LAMY M.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie ..	MOUQUIN M.
Histologie	CHAMPY C.
Hygiène et Clinique de la Première Enfance ..	CATHALA J.
Hygiène et Médecine Préventive.....	JOANNON C.
Médecine du Travail	DESOILLE H.
Médecine Légale	PLEDELEVRE R.
Parasitologie et Histoire Naturelle Médicale.	GALLIARD H.
Pathologie Chirurgicale	N.....
Pathologie Exotique	LAVIER G.
Pathologie Expérimentale et Comparée	LENEGRE
Pathologie Médicale	BARIETY M.
Pathologie et Thérapeutique Générales	N.....
Pharmacologie et Matière Médicale	HAZARD R.
Physico-chimie Médicale (chaire à titre personnel)..	DOGNON A.

Physiologie	BINET I.
Physique Médicale	STROHL A.
Radiologie Médicale	DESGREZ H.
Technique Chirurgicale	MOULONGUET P.
Thérapeutique	TURPIN R.

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFÉRENCES AGREGES & AGREGES

MM.

Anatomie	DEBLYRE J. DEIMAS A.
Anatomie Pathologique	(N..... (GAUTHIER VILLARS (Mile P.) Pr. s. ch. (BUSSET F. (GOUYGOU C.
Bactériologie	(FASQUELLE R. (NEVET A.
Biologie Médicale	BOURLIERE
Chimie Médicale	(ETTORI J. Pr. s. ch. (JAYLE M.F.) Pr.s.ch. (SchAPIRA
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT
Histologie	(COUJARD R. (BULLIAUD H(s. ch) (N....
Hydrologie	DEBRAY C.
Hygiène	(BOYER J. (DEPARIS M.
Médecine Légale du Travail	(DEROBERT I. (GAULTIER M. (HADENGUE A.
Neurochirurgie	DAVID M.

Neurologie	SEZE (S. de)
	(GRASSET J.
	(LEPAGE F.
	(MAYER M.
Obstétrique.....	(MERGER R.
	(MORIN P.
	(RAVINA J.
	(VANRANGOT J.
Ophtalmologie	(OFFRET G.
	(DESVIGNE'S P.
Orthopédie	JUDEE R.
	(HALPHEN E(s. ch)
Oto-Rhino-Laryngologie	(AUBRY M.
	(MADURO R.
Parasitologie	(BRUMPT I.
	(CHABAUD A.
	(ABOULKER P.
Pathologie Chirurgicale.....	(BAUMANN J.
	(GOSSET J.
	(HUGUIER J.
	(LAURENCE G.
	(LEGER L.
	(LORTAT JACOB J.
Pathologie Chirurgicale	(OLIVIER CL.
	(PADADOVANI P.
	(POILLEUX M.
	(ROUX M.
	(RUDLER J.C.
	(VERNE J-M.
Pathologie Expérimentale.....	MERKLEN P.
	(JOSEPH R.
Pédiatrie	(LAPLANE R.
	(MARIE J.
	(BERNARD J.
	(BOUDIN G.
	(CASTAIGNE P.
	(CONTE M.
	(DECOURT J.
	(DOMART A.
	(DREYFUS Gilbert
	(FAUVERT F.
Pathologie Médicale.....	(HAMBURGER J.
	(KOURISKY R.
	(LAMOTTE M.
	(LAROCHE C.

	(MILLIEZ P.
	(PEQUIGNOT H.
	(PERRAULT M.
	(RAMBERT P.
	(THIEFFRY St
	(TURIAT J.
Pharmacologie	(-LEVY(Melle J.)
	(Pr. s. ch.-
	(-CHEYMOL JH.
	(Pr. s; ch.-
Physiologie	(-BARGETON D.
	(Pr. s. ch.-
	(PARROT J.L.
Physique Médicale	(-DJOURNO A.
	(Pr. s. ch.-
	(GOUGEROT L.
Pneumo-Phtisiologie	(KREIS E.
Psychiatrie	BARUK H.
Psychiatrie Infantile	MICHAUX L.
Stomatologie	(CERNEA P.
	(CRAPUT(Mme A;)
Thérapeutique	PERRAULT
	chargé de l'enseignement
Urologie	KUSS R.

A mes Parents

Bien faible témoignage de ma très profonde affection.

A mes grand'mères,

A mon Frère,

A mon oncle,

A ma Tante,

A toute ma Famille,

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur Maurice LAMY

Professeur de Génétique de la Faculté
de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,
Qu'il trouve ici l'expression de
notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur Kaplan

Médecin des Hôpitaux,

Qui nous a inspiré le sujet de ce
travail.

En témoignage de notre respectueux
dévouement et de notre profonde
reconnaissance pour son enseignement.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux ,

Monsieur le Professeur H. GOUGEROT

(in memoriam)

Madame le Docteur BERTRAND-FONTAINE

Médecin des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur Jean WEILL

Médecin des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur A. RAVINA

Médecin des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur JACQUELIN

Médecin des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur MOUSSOIR

Médecin des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur SUZOR

Gynécologue-Accoucheur des
Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur SEILLE

Chirurgien des Hôpitaux de
Paris

Monsieur le Docteur MASPETIOL

Oto-rhino-laryngologiste des
Hôpitaux de Paris

A Mademoiselle le Docteur GRUMBACH

Assistant des Hôpitaux

Qui nous a aidé de ses conseils.

En témoignage de notre vive
gratitude.

A Monsieur le Docteur G. UTIER

Assistant des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur FISEGRUND

Assistant des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur SCHNEIDER

Assistant des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur STRAUSS

Assistant des Hôpitaux.

- INTRODUCTION -

Les inclusions cytomégaliqnes ont été découvertes en 1904.

En 1921 une origine virale leur fut attribuée.

En 1947, la maladie généralisée des inclusions cytomégaliqnes du nouveau-né fut isolée.

Les travaux portant sur cette affection ne datent donc que de ces dernières années.

La forme du nouveau-né a été la mieux étudiée, les formes plus tardives, plus négligées. Chaque auteur s'est intéressé surtout à une partie du problème.

Il nous a paru utile de traiter dans un même ouvrage les différentes formes de la maladie. Dans ce but 123 cas publiés ont été revus.

Dans une première partie les manifestations cliniques seront décrites.

La deuxième partie sera consacrée à l'étiologie.

Dans une troisième partie la pathogénie sera discutée.

OBSERVATION de P.... Thierry
(Service du Docteur Kaplan)

Cette thèse a été inspirée par l'étude du cas suivant.

Le 26 Avril 1954 est admis à l'Hôpital Hérolé, l'enfant P...Thierry, nouveau-né, âgé de deux heures.

C'est un premier enfant, né à terme, après une grossesse sans incident pathologique. L'accouchement a été normal, avec un travail rapide, mais la sage-femme a immédiatement conduit l'enfant à l'Hôpital à cause de son faible poids (2 kg 200) avec disproportion foeto-placentaire (placenta à 700 gr) et surtout en raison de la constatation d'un purpura important disséminé sur les téguments.

A son arrivée dans le service, deux heures après la naissance, on est frappé d'emblée par l'existence d'un ictère franc, généralisé avec coloration des muqueuses, passé peut-être inaperçu au premier examen en raison du purpura qui s'étend à tout le revêtement cutané, aussi bien à la face, qu'au tronc, et aux membres. Il est fait de pétéchies, de dimensions variables, allant d'une tête d'épingle à une lentille.

La rate est grosse.

Le foie, nettement augmenté de volume déborde de deux travers de doigt les fausses-côtes.

L'état général est extrêmement inquiétant, l'enfant est inerte, hypotonique, son cri est rare et faible, sa respiration inégale.

Le réflexe de Moro est discutable. On ne trouve pas le réflexe de la marche.

Devant ce tableau, malgré la primiparité et la présence insolite du purpura, on évoque avant tout un accident d'incompatibilité Rh.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :
Formule sanguine - Globules rouges 5.010.000 - Globules blancs 20.800 -
Valeur globulaire 0,90 - polynucléaires neutrophiles 26 % - Poly-
éosinophiles 3 % - myélocytes 4 % - lymphocytes 65 % - monocytes 2 %

Il y a 65 % d'érythroblastos acido et polychromatophiles.
Le taux de prothrombine est à 35 %.

L'enfant est ORh +, la mère ORh -, le père BRh +.

Il y a bien en principe une incompatibilité, mais il n'y a pas d'agglutinines irrégulières dans le sang maternel, le test de Coombs est négatif, le sérum maternel est sans action sur les globules de l'enfant.

Cependant l'état de l'enfant s'aggrave rapidement avec accentuation progressive de l'ictère, apparition de larges placards échyмотiques, vomissements sanglants répétés, hématuries.

L'enfant meurt 15 jours après sa naissance.

Résumé de compte-rendu histologique du Docteur GRUMBACH.

A l'autopsie les poumons sont ponctués de taches purpuriques sous-pléurales.

Le cœur paraît couvert d'une véritable nappe hémorragique située entre le péricarde viscéral et le myocarde.

Le foie pèse 145 gr., il est hyperhémie.

Les voies biliaires sont normales.

La rate pèse 25 gr., elle est très congestive.

L'estomac, l'intestin, la vessie sont parsemés d'écchymoses.

Le pancréas, et les surrénales sont normaux.

Le cerveau est le siège de lésions hémorragiques étendues - caillots dans les cavités ventriculaires, hématome dilacérant le cervelet, piqueté hémorragique périventriculaire.

L'examen histologique montre une hyperhémie considérable de tous les organes examinés et des "Inclusions cytomégaliqes" dans les reins, le foie, les poumons:

De plus on constate l'existence d'une pneumonie interstitielle, et d'une hépatite parenchymateuse avec stase biliaire.

Des foyers hémato-poïétiques sont découverts dans le foie, la rate et les reins.

La pulpe blanche splénique est pauvre.

Des lésions d'infarctissement siègent dans les poumons,
les reins, le péricarde.

Cette observation décrit un cas typique de Maladie généralisée
des inclusions cytomégaliqes du nouveau-né.

- HISTORIQUE -

En 1904, la cellule à inclusions cytomégaliqnes est mentionnée pour la première fois par Jesionek et Kiolomenoglou dans le foie, les reins, les poumons d'un enfant mort-né considéré comme étant atteint de syphilis congénitale. Cet article rappelle à Ribbert qu'il avait observé plusieurs années auparavant, des éléments semblables dans les reins d'un enfant syphilitique, et dans les parotides de deux enfants qui ne l'étaient pas.

La plupart des cas anciens portent ce diagnostic de syphilis congénitale (Pisano- Smith et Weidman, de Lange, Muller). Cependant les cellules à Inclusions sont aussi découvertes au cours de syndromes cliniques variés, purpura (Pettavel), néphrite (Smith et Talbot), diphtérie (Jackson).

Beaucoup d'auteurs les interprètent comme étant des protozoaires, mais Goodpasture soupçonne leur origine virale.

En 1925 Von Glahn et Pappenheimer en décrivant le premier cas chez l'adulte, démontrent qu'elles peuvent se voir en dehors de l'enfance.

Loewenstein en 1907 puis Farber et Wolbach en 1932 par des autopsies systématiques constatent leur fréquence élevée dans les glandes salivaires de nourrissons.

Des cellules d'aspect très voisin sont identifiées dans les sous-maxillaires de certains rongeurs.

Vers 1932, Rich, Mac Cordock et Smith, attirent l'attention sur la présence de cellules à inclusions à l'examen histologique de certains enfants décédés de coqueluche, et cherchent à déterminer leur signification dans cette affection.

Au cours des années suivantes, Wanstrom (1933), Andrews et Miller (1935) classent deux nouveaux cas parmi des observations d'ictère grave du nouveau-né.

En 1947 Cappell et Mac Farlane revoient toute la littérature

écrite sur ce sujet et isolent la maladie néo-natale.

Depuis les observations se sont multipliées.

En France, après une première étude remarquable de la maladie faite en 1952 par le Professeur Lamy, se succèdent l'observation des Docteurs Kaplan, Grumbach et Strauss qui fait l'objet de cette thèse, puis celle des Docteurs Rossier et Nezelof.

A l'étranger les derniers travaux sont dus à N.E. France en Angleterre, à Wyatt, à Smith et Vollios, à Mercer Luse et Guyton aux Etats-Unis.

- LES INCLUSIONS CYTOMEGALIQUES -

Avant d'exposer les aspects cliniques de la maladie des inclusions cytomégaliqnes, il parait nécessaire de décrire la cellule qui réunit les différents états pathologiques dans lesquels elle a été retrouvée.

La cellule de la maladie des inclusions est caractérisée par la mytomégalie, l'existence d'inclusions nucléaires et cytoplasmiques. Son aspect très remarquable permet de la reconnaître facilement.

Elle est de très grande taille puisqu'elle mesure de 20 à 35 μ

Son noyau a 10 à 15 μ de diamètre. Il est excentré vers le pôle fixé de la cellule, dans les épithéliums bordant une cavité, plus central dans la cellule libérée de ses attaches. Il est souvent arrondi ou ovalaire.

L'inclusion nucléaire occupe son centre.

Elle est en règle unique, cependant on a pu exceptionnellement en compter deux à trois dans une seule cellule, jamais plus.

Sa forme est variable, ronde, ovale, parfois réniforme ou même en fer à cheval.

Elle est éosinophile et se colore en noir par l'hémotoxyline au fer, en rouge-violacé par l'hémateine-éozine, en rouge par la réaction trichronique de Masson et Mallory, en pourpre par la réaction de Romanowsky.

L'immersion montre que la structure de cette masse n'est pas homogène, mais qu'elle est constituée de corpuscules élémentaires étroitement agglomérés.

Tous les auteurs ne sont pas d'accord sur les résultats de la réaction de Feulgen. La plupart la trouve négative. Cependant une étude histo-chimique des inclusions découvertes dans les glandes salivaires des jeunes enfants a été publiée en 1953 par Dyckman et Bellamy. Or ils constatent que l'inclusion nucléaire donne une réaction de Feulgen positive, qu'elle est colorée par le vert de méthyle, et le réactif de

Millon, qu'elle devient bleu-vert avec le bleu de toluidine O, que la réaction de Schiff est négative. Ils étudient le spectre d'absorption dans l'ultra-violet = il est maximum entre 2.600 et 2.700 Å. L'inclusion est plus réfractile que le noyau. De ces observations ils concluent à la présence d'acide désoxyribonucléique. La réaction plus ou moins intense au vert de méthyle indiquerait l'état variable de polymérisation de cet acide dans les inclusions. Entre-t-il dans la composition de corpuscules élémentaires, ou dans celle de la substance qui les cimente et serait de nature protidique ?

L'inclusion nucléaire occupe parfois tout le noyau, plus souvent elle est entourée d'un halo clair. Ce halo, dans quelques cas est sillonné de fins filaments de chromatine, mais plus généralement cette dernière est repoussée contre la membrane nucléaire qui paraît épaissie et fortement basophile. Cet aspect qui a été comparé à celui d'un œil d'oiseau, est particulièrement caractéristique.

Dans le noyau on a signalé aussi, l'apparition d'un ou deux "corps orbitaires". Le plus volumineux siège en regard de l'indentation de l'inclusion nucléaire. Ils paraissent dûs à la chromatine.

Les modifications du cytoplasme sont moins uniformes. Il peut sembler peu atteint. Il paraît, quelquefois, condensé contre la membrane cellulaire, lui donnant une apparence de cuticule.

Entre noyau et pôle fixe, on voit, parfois, de grandes vacuoles ou une zone aréolaire en croissant, évoquant des globules de graisse, mais ne prenant pas le Soudan, mais, surtout, il existe des inclusions cytoplasmiques, qui se logent entre le noyau et le bord libre de la cellule. Elles ont de quelques sixièmes de µ à 4 µ de diamètre. Farber et Wolbach les ont décrites, placées sur plusieurs rangs, contre la membrane cellulaire qui se bombe en cet endroit, la cellule prenant ainsi une forme de gland. Elles sont parfois entourées d'un halo ou au contraire, semblent creusées d'une vacuole.

Dans notre observation la coloration d'Hotchkiss Mac Manus à J. l'acide per-iodique les rend rouge-vif alors que l'inclusion nucléaire devient violet-pourpre. D'après Dyckman et Bellamy elles prennent les mêmes colorants que les inclusions nucléaires mais ne plus réagissent au réactif de Schiff et donnent une réaction métachromatique avec le bleu de

toluidine O. Ces différences semblent indiquer qu'il existe une fraction d'hydrate de carbone absorbée ou incorporée aux inclusions cytoplasmiques et qui est absente des inclusions nucléaires.

La cellule qui vient d'être décrite représente l'élément parvenu à maturité. C'est l'aspect le plus fréquent.

Plusieurs auteurs se sont appliqués à rechercher les stades antérieurs.

D'après Goodpasture et Falbot, puis Cappell et Mac Farlane, dans le noyau d'une cellule normale apparaît un petit corpuscule brillant acidophile que l'on doit considérer comme le premier stade de l'inclusion nucléaire. La cellule s'hypertrope pendant que l'inclusion se constitue. La chromatine d'abord fragmentée (Farber, Wolbach) est repoussée contre la membrane nucléaire. Tous les stades intermédiaires existent entre la cellule normale et la cellule "en oeil d'oiseau".

La formation des inclusions cytoplasmiques a été moins étudiée. L'observation des cellules à inclusions des rongeurs, montre qu'elles apparaissent cinq à six jours après l'inclusion nucléaire. De même chez l'enfant il a été remarqué qu'elles ne se voient que dans les cellules contenant une volumineuse inclusion nucléaire alors que celle-ci existe souvent dans des cellules dépourvues d'inclusions cytoplasmiques. D'après Worth et Howard l'intensité de la coloration basophile des granulations cytoplasmiques croît avec leur taille.

L'on a ainsi cherché à identifier les stades de dégénérescence.

Les bords de l'inclusion nucléaire deviennent indistincts (Callager). L'existence de granulations dans les tubes renaux fait penser que la cellule expulse ses inclusions cytoplasmiques. L'aspect des cellules sans noyau et bourrées de ces mêmes inclusions correspond-il à un des stades terminaux ou à un artefact ?

Goodpasture, le premier a établi que les cellules à inclusions étaient des cellules altérées de tissus normaux. Depuis il a été observé qu'elles se formaient principalement au dépens des cellules épithéliales. Cependant cette affinité des inclusions cytomégaliennes n'est pas exclusive : Elles ont été vues dans les cellules dérivées des trois lignées dans le cas de Worth et Howard où les éléments réticulo-endothéliaux étaient principalement touchés.

Les inclusions cytomégaliqnes ont été découvertes dans presque tous les organes. On peut considérer deux groupes de cas :

- 1) - elles sont localisées aux glandes salivaires,
- 2) - elles siègent dans un ou plusieurs organes.

Sur les 123 cas de ce deuxième groupe elles ont été trouvées dans :

ORGANE	Nombre de cas	ORGANE	Nombre de cas
Poumons	86 fois	Coeur	3 fois
Reins	54 -	Peau	2 -
Foie	47 -	Ovaire	2 -
Panoréas	35 -	Testicules	2 -
Thyroïde	19 -	Parathyroïde	2 -
Tractus digestif	19 -	Ganglions mésentériques	2 -
Surrénales	17 -	Ganglions trachéobronch	1 -
Hypophyse	6 -	Thymus	1 -
Rate	6 -	Méninges	1 -
Cerveau	6 -	Moelle osseuse	1 -

ière PARTIE

ETUDE CLINIQUE DE
LA MALADIE
DES INCLUSIONS CYTOMEGALIQUES

I

LA MALADIE DES GLANDES SALIVAIRES

La maladie des inclusions cytomégaliqes localisées aux glandes salivaires est une affection latente.

Elle est découverte à l'autopsie.

Rien durant la vie n'attirait l'attention sur les parotides ou les sous-maxillaires. Les causes du décès de ces enfants sont variées et vérifiées par l'anatomie pathologique.

Dans la plupart des cas il s'agit de maladie infectieuses. Plusieurs tuberculoses miliaries ont été signalées (Farber Wolbach) Apparemment l'agent pathogène, responsable des inclusions, n'a exercé aucune influence sur l'évolution générale.

A l'examen histologique les cellules à inclusions siègent parmi les cellules des acini ou parmi les cellules bordant les canaux excréteurs. Elles sont parfois, nombreuses formant des petites collections, parfois rares dispersées dans une glande. Des infiltrats lymphocytaires se trouvent dans leur voisinage mais ils ne sont pas constants = Ils sont plus fréquents lorsque les inclusions sont abondantes.

En 1932 Farber et Wolbach, examinant systématiquement parotides et sous-maxillaires de 183 enfants, découvrent des inclusions caractéristiques dans 32 cas, soit 12 %, c'est-à-dire le même pourcentage que Loewenstein en 1907.

Ils remarquent qu'il s'agit, dans 80 % des cas, de nourrissons âgés de 2 jours à 1 an. Les autres enfants atteints ont entre 13 et 17 mois. Garçons et filles sont également touchés. L'affection ne subit aucune recrudescence-saisonnière.

En 1934 la statistique de Mac Cordock et Smith s'élève à 10 %. Il s'agit toujours de jeunes enfants.

Prawirohardjo, lui, trouve des inclusions dans 32 % de ses autopsies.

La maladie des glandes salivaires est donc fréquente. Une affection identique a été découverte chez les rongeurs . Cette ressemblance est d'un grand intérêt = elle permet, nous le verrons, de soutenir l'origine virale de la maladie des inclusions cytomégaliqes.

II

MALADIE GENERALISEE DES INCLUSIONS CYTOMEGALIQUES

Depuis le premier cas décrit par Jesionek et Kiolemonoglou les observations, où sont signalées des cellules géantes dans un ou plusieurs organes, se sont multipliées.

Dans les autopsies systématiques de Farber et Wolbach leur fréquence est de 1 %.

Dans le travail présent 123 cas déjà publiés ont été revus. On compte parmi eux, 13 adultes et 110 enfants dont 48 décédés avant 3 mois, 62 entre 3 mois et 5 ans.

Ces cas se divisent en deux groupes.

- 1) - la maladie des inclusions est seule cause de la mort = il n'est découvert aucune lésion relevant d'une autre étiologie.
- 2) - certains sujets sont atteints d'une autre affection. Quel est alors le rôle de la maladie des inclusions ?

Les cas des nouveaux-nés appartiennent tous au premier groupe.

MALADIE DES INCLUSIONS CYTOMEGALIQUES DU NOUVEAU-NÉ

AUTEURS	âge au moment du décès	Histoire clinique	Examens complémentaires	Lésions Anatomopathologiques	Organes contenant des inclusions
1 JESIONIK et 2 LIOLIMENOGLOU 1904	mort- né	Prématuré - Diagnostic de syphilis congénitale les lésions anatomopathologiques		foie - reins poumons.	
3 RIBBERT 1904	nouveau- né	idem.		reins	
4 PISANO 1910	mort- né	Prématuré idem.		hépatite - néphrite interstitielle	foie - reins poumons.
5 ALLEN Smith 6 WEIDMAN 1910	mort- né			infiltrats lymphocytaires dans les poumons, foie	poumons - reins - foie
7 MOUCHET 1911	8 jrs	ictère - hémorragie du cordon-splénomégalie		poumons hémorragiques hépatite et stase biliaire	foie
8 PETTAVILL 1911	10 jrs	purpura - splénomégalie		hémorragies viscérales ascite, rate de stase goître atelectasie pulmonaire partielle	thyroïde
9 DE LA HE 1922	44 jrs	ictère, purpura à la naissance qui disparaît, A 42 jrs ictère gastro enté- rite, hépatosplénomégalie		pneumonie cirrhose rate scléreuse	reins
10 MULLER 1922	8 semaines	idiotie-hydrocéphalie hépatosplénomégalie		foyers de néphrite hémorragies, hémosidé- rose hépatique et splénique	reins
11 MULLER 1922	mort- né	Prématuré		hyperhémie viscérale hémorragies sous pleu- rale et sous épicaardiques	reins
12 WALZ 1926	nouveau- né	Prématuré troubles respiratoires			reins - poumons - foie

WAGNER 1930	15 jrs	Prématuré - cyanose purpura hémorragie du cordon hématomes gingivorragie hématurie méloena splénomégalie, convulsions.	BW + chez la mère BW - chez l'enfant	hémorragies viscérales	reins poulmons foie pancréas thyroïde glandes salivaires testicules
FARBER et LEBACH 1932	10 jrs	diathèse hémorra- gique			reins foie pancréas thyroïde poulmons
idem	2 jrs	erythroblastose			reins poulmons pancréas foie
WANSTRÖM 1933	nouveau- né	ictère purpura ascite hépatosplé- nomégalie		calcifications osseuses les hématopoïèses extra- médullaire stase biliaire fibrose discrète du pancréas	reins foie
Mac Cordock et LITH 1934	1 jour	ictère hémorragique multiples	BW	foie rate hématopoïéti- ques fibrose discrète du pancréas.	poulmons
ANDREWS et HILLER 1935	nouveau- né	ictère purpura splénomégalie accès de dyspnée hémop- tysie mortelle	G.R. = 3.650.000 G.B. = 12.400 erythroblastes 34 % T.S. et T.C. augmentés index ictérique 43	hématopoïèse extra- médullaire, poulmons hémorragiques, stase biliaire et hépatite	reins poulmons peau
VIDARI 1940	nouveau- né	ictère			reins poulmons foie thyroïde
KINNEY 1942	14 jours	P.N = 2.300 bien portant jus- qu'à 11 jrs puis diarrhée vomisse- ments ictère méloena		petits ramollissements cérébraux	poulmons foie pancréas reins cerveau.
CAPPELL et FARLANE 1947	9 jrs	Prématuré ictère purpura splé- nomégalie	erythroblastes 116 % mère ORH + enfant ORH - Coombs négatif chez la mère pas d'agglutinations Hijmans van der Bergh + poulmons hémorragiques	petite ascite, hémoto- poïèse extra médullaire hépatite et stase biliaire sclérose des glomérules	foie pancréas poulmons reins

10 CAPPELL et MAC FARLANE	16 jrs	Prématuré ictère purpura hémorragie cérébrale	père et mère ORH + dans leur système de groupement pe pas d'incompatibilité possible	hématopoïèse extra-médullaire	reins foie poumons.
1 WYATT Saxton Lee 1950 cas 1	mort-né		mère RH - père RH + pas d'anticorps RH dans le sérum de la mère	pneumonie interstitielle de - foie et rate hématopoïétiques	poumons, reins surrénales
2 WYATT Saxton 1950 cas 4	13 semaines	purpura hépatosplénomégalie à la naissance qui disparaissent 3 semaines plus tard fièvre hématomélose meloena purpura troubles respiratoires diarrhée	53 % érythroblastos 30.000 G.B. métamycocytes nombreux 40.000 plaquettes mère et enfant RH +	hématopoïèse extra-médullaire pneumonie interstitielle calcifications cérébrales et réaction gliale	reins foie poumons cerveau pancréas iléon surrénales
3 Wyatt Saxton 1950 cas 6	5 semaines	ictère purpura hématosplénomégalie à 10 jrs fièvre et diarrhée apparition d'une ascite	G.R. 4.800.000 G.B. 26.650 18 % érythroblastos plaquettes 23.000 TS augmenté céphalino-test +++ enfant RH+ mère RH-	oïrrose et stase biliaire, pneumonie interstitielle calcifications cérébrales hématopoïèse extra-médullaire	glandes salivaires foie reins poumons pancréas thyroïde parathyroïde
4 WORTH et HOWARD 1950	6 semaines	ictère à la naissance qui disparaît en 5 jrs. à 10 jrs hémorragie du cordon diarrhée, puis ictère, purpura troubles respiratoires, lésions cutanées, hépatosplénomégalie	mère et enfant RH+ G.R. 3.500.000 G.B. 13.500	hémorragies viscérales hématopoïèse extra-médullaire stase biliaire	poumons foie reins coeur cerveau rate estomac intestin ganglions peau hypophyse thyroïde surrénales pancréas testicules moelle veine ombilicale
5 SMITH et ELLIS 1950	11 jrs	Prématuré, ictère purpura hémorragie du cordon hépatosplénomégalie	G.R. 1.800.000 G.B. 21.000 3 normoblastes p. 100 GB thrombopénie TS = 35 TC = 20	hématopoïèse extra-médullaire hépatite stase biliaire fibrose discrète du pancréas	foie pancréas reins.

6 SMITH et ELLIOS	nouveau né	ictère purpura hépatosplénomégalie diarrhée, oedème	G.R. 4.000.000 G.B. 23.000 42 normoblastes p. 100 GB thrombopénie T.S. = 30 index ictérique 250 mère ORH1 RH2 enfant ORH 1	hématopoïèse extra- médullaire, cirrhose et stase biliaire nécruse de l'épithélium des tubes rénaux hémorragie céré- brale et prolifération gliale	foie, reins, pancréas thyroïde hypophyse ovaire
7 SMITH et ELLIOS	nouveau né	Prématuré ictère purpura hépatosplénomégalie	G.R. 2.500.000 G.B. 57.000 144 normoblastes p. 100 plaquettes presque absentes T.S. 15 mère et enfant ORH1 RH2	hématopoïèse extra- médullaire, hépatite et stase biliaire, pneumonie interstitielle, hémor- ragie cérébrale, pancréatite interst.	poumons foie duodénum pancréas reins hypophyse thyroïde
8 FRANCE 1951 cas 2	14 jrs	P.N = 2 K. 240, ictère, purpura, hépatosplénomégalie microcéphalie, au 7 ^e jour convulsions troubles respiratoires	G.R. 2.900.000 G.B. 6.200 plaquettes 16.000 enfant RH + urines = albumine et cylindres.	hématopoïèse extra- médullaire, hépatite et stase biliaire, fibrose discrete du pancréas, ramollissements et cal- cifications cérébrales	poumons foie pancréas reins thyroïde.
9 FETTERMAN 1952	4 jrs	ictère purpura hépatosplénomégalie calcifications coré- brales visibles sur les clichés.	pas d'incompatibilité sanguine, Coombs négatif dans le culot urinaire		cerveau, foie hypophyse, thyroïde, poumons, pancréas, reins.
10 KIDDER 1952	nouveau né	P.N. 1.920 - ictère hépatosplénomégalie		hématopoïèse E... pneumonie interst. hépatite, lésions céré- brales glomérules rénaux avasculaires	reins poumons foie pancréas surrénales, thyroïde, cerveau
11 AHVENAINEN 1952	nouveau né	P.N. 2.360 purpura, signes d'altération hépa- tique		pneumonie cirrhose hémorragie méningée poumons et reins hémorragiques	foie, pancréas reins, thyroïde
12 AHVENAINEN	4 jrs	Prématuré, signes d'infection généra- le, troubles respi- ratoires, hématomèse		poumons hémorragiques hémorragie de la sur- rénale, hématompose extra-médullaire	foie pancréas reins.

33 ALEXANDER 1953	nouveau-né	P.N 1.700 ictère purpura anurie	Coombs négatif pas d'érythroblastose	poumons hémorragiques foie hémotopoiétique	poumons reins foie.
34 MINDER 1953	14 jrs	Prématuré, diathèse hémorragique hépatosplénomégalie			pancréas, reins foie, thyroïde
35 MERCER, LUCE 1953	17 jrs	P.N. 1.725 ictère purpura, hépatosplénomégalie, microphthalmie dyspnée calcifications cérébrales visibles.	G.R. 5.400.000 81 normoblastes p. 100 GB plaquettes non vues à 17 jrs G.R. 1.600.000 plaquettes 17,800 Van den Bergh ++ Coombs négatif mère et enfant ARH +	rate hémotopoiétique stase biliaire, ascite pneumonie interstitielle lésions cérébrales et rétiniennes	reins, pancréas, poumons hypophyse, thyroïde
36 ROSSIER et NEZELOF 1954	2 jrs	P.N 2.000 ictère, purpura hépatosplénomégalie puis convulsions troubles respiratoires	G.R. 5.560.000 G.B. 20.400 normoblastes 41 % réticulocytes 54% Coombs négatif mère ORH+ enfant ARH+	hémorragies diffuses hépatite	foie, reins thyroïde, pancréas poumons
37 KAPLAN GRUMBACH, STRAUS 1954	nouveau-né	ictère purpura hépatosplénomégalie hématurie	G.B. 20.800 G.R. 5.010.000 65 % érythroblastes mère ORH enfant ORH + Coombs négatif pas d'agglutination	hémorragie cérébrale pneumonie interstitielle hépatite, hémotopoièse E.M.	reins, foie poumons
338 BELLAMY 1954	4 jrs	Prématurés ictère hépatosplénomégalie puis troubles respiratoires, meurt à 4 jrs		atelectasie pulmonaire partielle B.P. hémotopoièse dans le foie et la rate, stase biliaire	foie, pancréas poumons, reins.
39 idem	3 jrs	mêmes symptômes sans splénomégalie meurt à 3 jours.	mère RH +		

A. -- LA MALADIE GÉNÉRALISÉE DES INCLUSIONS CYTOMÉGALIQUES DU NOUVEAU-NÉ

Si l'on considère les 48 enfants âgés de moins de 3 mois, on s'aperçoit qu'il y a parmi eux 5 morts-nés et 26 enfants de 1 à 15 jours. La similitude des symptômes cliniques observés chez ces derniers est souvent remarquable. D'autre part, leurs lésions anatomo-pathologiques constatées à l'autopsie sont tout à fait comparables à celles des morts-nés.

A ces 31 cas on peut en rattacher 8 autres = ces enfants présentaient des signes pathologiques depuis la naissance mais l'évolution a été plus prolongée, le plus âgé atteint 13 semaines.

Dans tous ces cas la maladie des inclusions est isolée : aucune autre affection n'a été décelée.

Ces 39 observations sont résumées sur un tableau ci-joint.

La maladie des inclusions cytomégaliqes est donc fréquemment une affection de la période néonatale.

Elle atteint avec une égale fréquence garçons et filles. Par contre, elle apparait plus volontiers chez les prématurés (15 cas) ou chez les enfants nés à terme mais dont le poids de naissance se trouve inférieur à la normale. Il est courant, en effet, de voir mentionner des poids aux alentours de deux kilogrammes. Prématuration et débilité sont, comme nous le verrons plus loin, des arguments en faveur de l'existence d'une maladie foetale.

La grossesse a été habituellement bien supportée par la mère. Aucune maladie n'a été observée durant cette période.

L'accouchement s'est déroulé normalement, mais on est parfois frappé par l'important volume du placenta.

Souvent les signes pathologiques existent à la naissance. Quelquefois, à l'expulsion, l'enfant peut paraître sain, mais les manifestations de la maladie surviennent dès les premières heures de la vie.

ASPECT TYPIQUE DE LA MALADIE DU NOUVEAU-NE

La forme aiguë typique se traduit cliniquement par l'association :

- d'un syndrome ictérique,
- d'un syndrome hémorragique,
- d'une hépatosplénomégalie.

A cette triade viennent s'ajouter d'autres symptômes qui sont moins fréquents.

- L'Ictère survient dans les premières heures et s'accroît progressivement. Il est généralisé aux téguments et aux muqueuses.

Les urines sont pigmentées et peu abondantes.

On n'a jamais noté d'anomalie du méconium.

- Les manifestations hémorragiques dominent souvent le tableau clinique.

Le purpura est un signe particulièrement constant. Il est diffus, du type pétéchiial et ecchymotique. Il est isolé ou associé des hémorragies diverses.

Signalons par ordre de fréquence décroissante les autres manifestations hémorragiques possibles = suintements sanglants du cordon, méloenas, hématuries, hémoptysies, hématomes sous-cutanés, gingivorragies.

- L'examen révèle essentiellement l'existence d'une hépatosplénomégalie.

Foie et rate sont de consistance ferme et régulière.

La rate atteint quelquefois la crête iliaque.

Le foie est plus ou moins hypertrophié.

Il n'existe pas d'adénopathie.

L'auscultation pulmonaire et cardiaque, l'étude neurologique ne montrent habituellement rien d'anormal.

Cependant des manifestations hépatiques, respiratoires, digestives ou neurologiques complètent parfois ce tableau.

- L'ictère peut évoluer vers la cirrhose.

Ainsi dans cinq cas est décrit un épanchement ascitique ou très discret et seulement découvert à l'autopsie, (Cappell. Mac Farlane,

(Wyatt Saxton Lee cas 6). L'énorme volume du corps d'un de ces enfants avait été cause de dystocie lors de l'accouchement (Wanstrom).

- L'affection atteint aussi l'appareil respiratoire.

On observe une dyspnée à type de polypnée qui s'accompagne de quelques accès de toux. L'enfant est cyanosé. L'auscultation ne découvre aucun foyer mais plutôt des râles diffus (Mercer, Luse).

- Bien que la diarrhée soit un symptôme très répandu au cours de tous les troubles pathologiques du nourrisson il semble qu'elle puisse être due à la maladie des inclusions (Wyatt Saxton et Lee). Elle survient souvent dans la phase terminale.

- Il arrive que la tendance hémorragique provoque l'apparition d'hémorragies cérébrales ou méningées, responsables de divers troubles neurologiques. Ce ne sont pas les seules lésions du système nerveux que peut entraîner la maladie des inclusions du nouveau-né. Muller parle d'un enfant de huit semaines hydrocéphale. Mercer et Luse insistent sur la microcéphalie de leur nourrisson. Ils distinguent, à la radiographie du crâne des calcifications intracérébrales. France constate les mêmes symptômes chez une fillette de 14 jours; Sept fois des calcifications situées en l'ordure des ventricules latéraux ont été retrouvées soit sur des clichés soit à l'examen post-mortem. Les lésions nerveuses seront détaillées dans le chapitre consacré à l'anatomie pathologique.

- Examens complémentaires.

L'étude de la formule sanguine est l'examen complémentaire essentiel.

L'importance de l'anémie varie = le nombre des globules rouges est souvent aux environs de 3 millions. Parfois absente les premiers jours, elle apparaît ensuite : dans un cas le taux des hématies s'est effondré de 5.400.000 à 1.600.000 en 17 jours (Mercer et Luse).

La polychromatophilie est habituelle.

L'érythroblastose est décrite dans dix cas. Sans doute cette statistique pêche par défaut = la numération n'a pas toujours été faite. Le taux de 144 hématies nucléées pour 100 leucocytes est atteint dans un cas de Smith et Vellios. Il est d'habitude moins élevé.

Le nombre des réticulocytes est augmenté = une réaction de 54 % est notée par Rossier.

La lignée blanche n'est généralement pas modifiée. Cependant des éléments immatures de la série granulocytaire peuvent accompagner l'érythroblastose. Dans ces mêmes formes érythroblastiques il arrive que la leucocytose s'élève = il y a 57.000 globules blancs dans la numération du cas 3 de Smith et Vellios. La thrombopénie est un des signes les plus constants. Elle est de grosse valeur diagnostic. Les plaquettes tombent à des chiffres inférieurs à 20.000. Parfois on ne parvient pas à les identifier.

Ces modifications de la formule sanguine sont éminemment variables.

Il est des cas avec thrombopénie et anémie sans érythroblastose (Smith et Vellios cas 1).

Il est des cas avec érythroblastose sans anémie.

D'autres examens donnent des résultats moins frappants.

Les temps de saignement et de coagulation sont souvent normaux. On a noté quatre fois seulement un allongement du temps de saignement, deux fois un allongement du temps de coagulation.

La ponction sternale montre une moelle dépourvue d'éléments anormaux et très active.

Les hémocultures et les coprocultures sont négatives.

L'ictères-index du sérum est élevé : 250 dans un cas de Smith et Vellios.

La réaction directe d'Hijmans Van den Bergh montre une augmentation marquée de la bilirubinémie.

Le taux de prothrombine est normal dans un cas de Smith et Vellios, à 35 % dans le cas exposé au début de ce travail.

Les fonctions hépatiques ont été plus particulièrement étudiées dans les formes avec ascite. Mercer et Luse étudient soigneusement leur malade. Ils trouvent des tests de floculation très légèrement positifs, un protidémie à 61 grammes dont 42 grammes d'albumine et 19 de globuline. Dans une forme plus trainante (cas 6 de Wyatt, Saxton Lee) la céphaline-test a une positivité très marquée.

Le tableau clinique doit conduire à soupçonner le diagnostic. L'examen des urines est alors d'un intérêt essentiel. En effet actuelle-

ment c'est le seul examen qui puisse permettre d'affirmer la maladie des inclusions cytomégaliqes du vivant du malade : la cellule caractéristique au milieu des cellules épithéliales desquamées a été identifiée dans le colot urinaire (Fotterman, Mercer & Luse). Par ailleurs on découvre quelquefois une atteinte rénale se traduisant par de l'albuminurie et une cylindrurie.

FORMES CLINIQUES DE LA MALADIE DU NOUVEAU-NÉ

Plusieurs formes cliniques peuvent être décrites. Un élément de la triade symptomatique, ictère, hémorragies, hépatosplénomégalie peut manquer.

Ainsi la maladie prend parfois l'aspect d'une diathèse hémorragique = c'est une des formes les plus fréquentes (Pottavel, Farber et Wolbach, Wagner, Minder).

D'autres fois, les hémorragies sont absentes ou très discrètes, l'ictère est au premier plan du tableau clinique = c'est une éventualité plus rare (Bellamy, Vidari, Kinney).

L'hépatomégalie est assez inconstante.

La splénomégalie même peut faire défaut.

Il peut arriver que les troubles pulmonaires soient au premier plan (Ahvenainen).

Si l'évolution de la maladie néo-natale est habituellement rapide et d'un seul tenant, l'étude des observations montre que quelques cas font exception. L'évolution se fait en deux temps. L'ictère apparaît à la naissance, les manifestations hémorragiques s'atténuent. L'enfant hospitalisé est rendu à sa famille (Wyatt Saxton Lee cas 4). L'affection semble en voie de guérison mais quelques jours plus tard de nouveaux symptômes apparaissent précédés souvent de diarrhée et d'une élévation de la température. Cette deuxième poussée se manifeste sous un aspect typhique de maladie généralisée des inclusions cytomégaliqes dans le cas 4 de Wyatt Saxton et Lee et celui de Worth et Howard. Par contre, les troubles du malade de C. de Langer évoquent plutôt une hépatite cirrhogène : l'examen montre un ictère, un épanchement péritonéal et une hépatosplénomégalie, l'histologie confirme la cirrhose.

L'affection peut-elle rester latente quelques jours ?

L'observation de Kinney, semble l'indiquer. Il s'agit d'une enfant née à terme avec un poids très inférieur à la normale qui oblige à un élevage en couveuse. Elle paraît bien portante jusqu'à l'âge de 11 jours. Puis surviennent des troubles digestifs, un ictère, un melœna. Elle meurt au bout de 3 jours. A l'examen anatomopathologique les cellules à inclusions sont identifiées dans le foie, la pancréas, le poumon, le rein, le cerveau.

DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DES INCLUSIONS DU NOUVEAU-NÉ

Grâce à la découverte de cellules à inclusions dans le culot urinaire le diagnostic a été fait deux fois du vivant du malade (Fetterman, Mercer et Luse). Même si cette recherche s'avère négative l'aspect clinique de la forme typique avec son ictère, ses hémorragies, son hépatosplénomégalie et les modifications caractéristiques de la formule sanguine, doit conduire à évoquer la maladie généralisée des inclusions cytomégaliennes.

Trois affections doivent être éliminées :

- l'ictère grave du nouveau-né par iso-immunisation,
- la syphilis congénitale,
- la toxoplasmose.

- 1) - L'apparition d'un ictère avec hépato-splénomégalie dans les heures qui suivent la naissance amène d'abord à penser à un accident d'incompatibilité sanguine foeto-maternelle. Cependant les manifestations hémorragiques étonnent = elles ne sont pas habituelles dans l'ictère grave néonatal bien qu'il puisse exister parfois quelques pétéchies. La présence de l'érythroblastose sanguine ne fait que renforcer la première impression clinique, son absence ne suffit pas à infirmer le diagnostic : il est des formes anémiques de la maladie hémolytique du nouveau-né. La thrombopénie, elle-même, bien que rare, a été signalée par plusieurs auteurs (Diamond et Blackfan. Abt). L'ictère hémolytique peut avoir une évolution cirrhogène. Ainsi plusieurs cas de maladie des inclusions, avant la découverte du facteur rhésus, ont été publiés parmi des observations d'ictères graves. (Andrews et Miller, Wanstrom). Dans les cas plus récents différents auteurs ont été conduits à étudier soigneusement les groupes sanguins de la mère et de l'enfant. Dans l'observation citée au début de cet ouvrage il existe une incompatibilité possible, l'enfant

étant ORH +, la mère ORH -. Ce n'est pas un exemple isolé. La même incompatibilité existe dans le cas 6 de Wyatt Saxton et Lee. Un enfant examiné par Cappell et Mac Farlane est RH - alors que sa mère est RH +. Smith et Vellios rapportent un cas où l'enfant est RH 1, sa mère RH1 RH2. Le mort-né de la première observation de Wyatt Saxton et Lee n'a pu être groupé, mais son père était RH + et sa mère RH -. Par contre il ne peut y avoir d'incompatibilité dans les autres cas de Cappell et Mac Farlane, de Wyatt Saxton et Lee, de Worth et Howard, de Rossier et Nezelof. Cependant alors même qu'il existe une incompatibilité théorique, il est démontré qu'elle est demeurée sans effet. La recherche des agglutinines dans le sang de la mère, celle des anticorps bloqués sur les hématies de l'enfant par le test de Coombs se révèlent négatives. Aucune agglutination ne se produit lorsque sont mis en contact les globules de l'enfant et le sérum de la mère. La fréquence d'une incompatibilité possible paraît tout de même élevée mais le nombre des observations de maladie des inclusions est bien réduit pour tirer quelques conclusions de ce fait (Kaplan, Grumbach, Strauss) et il peut ne s'agir que d'une coïncidence.

- 2) - Les mêmes signes qui maintenant font penser à une maladie hémolytique, au début du siècle, évoquaient une syphilis congénitale. Actuellement ce diagnostic n'est plus posé avec la même générosité. L'ictère du nouveau-né d'origine syphilitique est rare, il est peu intense. S'il s'accompagne aussi d'une hépatosplénomégalie, on note de plus de nombreuses autres manifestations de "spécificité" (signes cutanés, signes muqueux, signes osseux). S'il subsiste quelques doute ils sont supprimés par l'étude de la sérologie de la mère et de l'enfant = elle est d'ailleurs maintenant surveillée au cours de la grossesse.
- 3) - Le Professeur Lelong, Lepage et Alison ont décrit une toxoplasmose du nouveau-né avec ictère, purpura, hépatosplénomégalie. Les épreuves hépatiques montraient une altération fonctionnelle du foie. Il existait des calcifications cérébrales, une microphthalmie, et des opacités cristalliniennes au fond d'oeil. Ce cas de toxoplasmose vérifié par l'isolement du parasite est tout à fait comparable au cas de maladie des inclusions de Mercer et Luso. En effet dans cette observation l'enfant était ictérique, couvert de pétéchies, et porteur d'une hépatosplénomégalie, des calcifications étaient visibles sur les radiographies du crâne, et, bien qu'aucune lésion n'ait été décelée cliniquement,

cependant à l'histologie il fut découvert des lésions rétiniennes. On suppose que les manifestations de la toxoplasmose dépendent de la date de la contamination. Ainsi si l'infection survient dans une phase précoce de la grossesse, la maladie est pleinement développée au moment de l'accouchement. Si elle survient tardivement, l'affection à la naissance se trouve en période primaire. Les signes cliniques sont alors, l'ictère, une éruption cutanée, des convulsions, une hépatosplénomégalie. Les calcifications intracrâniennes et la choriocoréinite sont inconstantes. Il est donc évident que rien ne distingue à première vue la maladie des inclusions de certaines formes de toxoplasmose. Ce sont les recherches de laboratoire qui permettent de douter de ce dernier diagnostic = la recherche du toxoplasme dans le liquide céphalo rachidien, la réaction de fixation du complément, le dye test, sont négatifs.

Tant qu'il n'existera pas de réaction spécifique, et en l'absence de cellules à inclusions dans le culot urinaire le diagnostic de maladie généralisée des inclusions cytomégaliennes du nouveau-né même dans sa forme typique sera un diagnostic d'élimination. Dans toutes les formes atypiques il demeure un diagnostic d'autopsie.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA MALADIE DU NOUVEAU-NÉ

C'est la découverte des cellules à inclusions dans un ou plusieurs organes qui permet de confirmer ou d'affirmer le diagnostic. Il est curieux de constater que leur nombre est sans aucune relation avec l'importance des lésions histologiques : il arrive qu'elles soient abondantes dans un organe apparemment peu lésé, et presque absentes dans un autre dont l'architecture est bouleversée. Leur répétition au cours de la maladie des inclusions néonatale relie certains aspects anatomo-pathologiques à cette affection.

Tout à tour seront étudiés les reins, le foie, les poumons, la rate, le pancréas, le cerveau.

Rein : Ce sont les reins qui contiennent le plus fréquemment des cellules à inclusions (35 cas sur 39) Elles y sont nombreuses et faciles à mettre en évidence. Elles se localisent à l'épithélium des tubes contournés. Parfois isolées au milieu d'éléments sains, souvent elles tapissent entièrement les tubes qui sont alors très dilatés. Il arrive qu'elles se détachent et soient libres dans la lumière. On observe quelquefois des

petites granulations basophiles que l'on considère être des inclusions cytoplasmiques expulsées de la cellule. Plus rarement des éléments cytonégaliques ont été reconnus dans les tubes collecteurs, et dans les anses de Henlé où une seule cellule hypertrophiée peut obstruer le conduit. Exceptionnellement les glomérules en contiennent (Cappell et Mac Farlane) Si les inclusions sont fréquentes, les lésions rénales sont par contre discrètes et inconstantes. Au voisinage des cellules à inclusions se trouvent des infiltrats à lymphocytes et à mononucléaires. Il peut exister des infarctus, des foyers hématopoïétiques. Kidder observe une dégénérescence hyaline des glomérules qui a été vue aussi dans notre cas. Cependant habituellement les glomérules sont indemnes.

Foie : Dans 30 cas sur 39 les cellules à inclusions sont découvertes dans le foie. Elles siègent dans les canaux biliaires des espaces portes. Comme dans les reins, ou elles ont isolées parmi des cellules épithéliales normales, ou elles limitent entièrement le conduit. Il existe souvent une prolifération des canaux biliaires. Smith et Vellios décrivent dans un de leurs cas des inclusions typiques dans les cellules hépatiques elles-mêmes. Wyatt Saxton et Lee signalent le même fait chez deux malades. Ces cellules étaient très dégénérées.

Des infiltrats lymphocytaires accompagnent parfois les cellules à inclusions mais ils peuvent manquer. Ils entourent les éléments caractéristiques mais quelquefois ne se trouvent pas dans leur voisinage. Dans le cas de Mercer et Luse ils représentent avec la stase biliaire les seules modifications de l'organe : les inclusions sont absentes.

A l'inverse des lésions rénales, les lésions hépatiques sont souvent importantes alors que les inclusions sont clairsemées. Dans les trois-quart des cas le foie garde son pouvoir hémoformateur : les foyers hématopoïétiques gonflent les sinusoides.

La stase biliaire est aussi un symptôme fréquent. Elle est responsable de la couleur verdâtre du foie qui frappe à l'autopsie. Des thrombi biliaires obstruent les canalicules biliaires dilatés. Ils poussent des prolongements entre les travées hépatiques. Les cellules hépatiques contiennent des granulations verdâtres qui se révèlent être des pigments biliaires. Les cellules de Kapffer très hypertrophiées sont bourrées de grains d'hémosidérine.

Les découvertes histologiques peuvent se limiter à ces lésions.

Cependant dans 16 cas sur 37 il existe une dégénérescence parenchymateuse. Elle est centrolobulaire. La réaction fibreuse périportale est discrète ou importante, envoyant des prolongements entre les travées hépatiques isolant parfois un groupe de cellules indemnes. L'on peut voir ainsi tous les stades entre l'hépatite et la cirrhose.

Dans les poumons la cellule à inclusion a été identifiée dans 27 cas. La cellule hôte est une cellule alvéolaire qui s'hypertrophie et prend une forme polyédrique. Il arrive qu'elle se détache de la paroi alvéolaire et se trouve libre dans la cavité. Très rarement la cellule à inclusions est vue dans les parois bronchiques (Worth et Howard).

Les cellules à inclusions peuvent être la seule manifestation de la maladie au niveau des poumons, mais plus fréquemment elles sont associées à une pneumonie interstitielle. Les cloisons alvéolaires sont épaissies par une infiltration de lymphocytes et de mononucléaires avec parfois quelques plasmocytes. Des infiltrats semblables forment manchon autour des bronches. Les alvéoles et les bronchioles contiennent soit un liquide d'œdème où se voient des lymphocytes et des mononucléaires, soit un liquide hémorragique. C'est souvent au niveau des poumons que se voient les lésions hémorragiques les plus marquées. Il s'y trouve aussi quelquefois des foyers érythropoïétiques.

Rate :

Bien que les inclusions érythrocytaires soient exceptionnelles dans la rate, cet organe est spécialement lésé par la maladie néo-natale. Il a été vu que la splénomégalie est un des symptômes essentiels. La rate très volumineuse est d'une couleur pourpre. Sa consistance est ferme. Sur les coupes les corpuscules de Malpighi sont indistincts ou peu nets, atrophiques, largement séparés les uns des autres. Par contre les sinus sont très dilatés. Des foyers hématopoïétiques sont dispersés dans leurs parois et autour des vaisseaux. Worth Howard et France ont noté l'augmentation des cellules réticulo-endothéliales. Des macrophages sont chargés d'hemosidérine. Il existe une réaction fibreuse diffuse mais modérée.

Pancréas Jusqu'à présent on a assez peu insisté sur les lésions pancréatiques. Le pancréas contient fréquemment des inclusions (22 cas sur 39) Elles se trouvent dans les acini, les canaux excréteurs, et même les îlots de Langerhans. Elles sont généralement peu nombreuses. Elles constituent habituellement la seule manifestation de la maladie

Cependant dans quelques cas on parle d'une pancréatite interstitielle, ou de fibrose du pancréas. La fibrose demeure discrète. Le tissu conjonctif s'infiltré de quelques lymphocytes et mononucléaires. Les canaux excréteurs sont un peu dilatés.

Cerveau : Dans le cerveau, en plus de fréquentes hémorragies, des lésions très particulières à la maladie néonatale méritent d'être décrites. Elles existent dans onze cas (Muller - Kidder - Wanstrom - Worth et Howard - Kinney - France - Wyatt Saxton Lee (2) Fetterman - Mercer et Luse). Les cellules à inclusions ne sont découvertes que dans cinq d'entre eux. Ce ne sont jamais des cellules nerveuses mais des cellules de la névroglie ou de microglie. Les astrocytes sont le plus souvent en cause. Les cellules à inclusions trouvées dans le cerveau manifestent des propriétés que n'ont pas les mêmes cellules trouvées dans d'autres organes. Kidder, Worth et Howard observent dans leur cytoplasme de grandes vacuoles uniques ou multiples qui repoussent le noyau contre la membrane cellulaire et masquent les inclusions cytoplasmiques. Ces vacuoles contiennent parfois des particules acido-philés que l'on pense être des débris de substances ingérées. En effet des images de phagocytose d'une cellule à inclusions par une cellule de même espèce sont constatées par les deux auteurs cités.

Les lésions cérébrales sont habituellement visibles macroscopiquement. A la coupe on remarque l'existence de petites plages jaunes brillantes d'un centimètre environ de diamètre, situées dans le cortex, la région sous corticale et surtout dans le tissu cérébral entourant les ventricules latéraux. Ceux-ci sont quelquefois légèrement dilatés = l'hydrocéphalie n'est jamais très importante. Mercer et Luse décrivent chez leur malade une perte de substance d'un centimètre et demi proche d'une cavité ventriculaire mais ne communiquant pas avec elle = c'est la seule lésion de ce genre signalée jusqu'à présent.

L'examen microscopique révèle une encéphalite plus ou moins aiguë selon les cas. Nécrose, hémorragie, oedème caractérisent les formes les plus aiguës : les zones de nécrose sont entourées d'une réaction gliale discrète et infiltrées de mononucléaires. Dans les formes plus chroniques la réaction gliale est importante. L'aspect le plus habituel est celui d'une encéphalomyélite granulomateuse. Des nodules miliaires sont constitués par des lymphocytes et des plasmocytes entourant des astrocytes et des éléments microgliaux porteurs d'inclusions (Wyatt Saxton Lee). Les vaisseaux centrent souvent ces nodules (Worth Howard)

Ces lésions sont toujours localisées autour des ventricules et quelquefois dans la région sous-corticale. Dans ces régions inflammatoires on peut voir aussi des calcifications parfois assez volumineuses pour avoir été visibles sur des clichés radiologiques du vivant du malade. Le revêtement des cavités épendymaires est souvent rompu. Les cellules normales disparaissent et l'épendyme par endroit est bordé par le tissu de prolifération gléale.

Les cellules à inclusions ont été aussi identifiées dans la thyroïde, les surrénales, l'hypophyse, les parathyroïdes, les testicules, l'ovaire, le tube digestif, les ganglions lymphatiques, le coeur, la peau, et même la moelle osseuse et la veine ombilicale (Worth Howard). Elles sont généralement peu nombreuses, ne s'accompagnent pas de lésions notables. Cependant dans le cas de France et de Pettavel les inclusions abondent dans une thyroïde profondément altérée. Wyatt Saxton et Lee signalent dans une observation une colite ulcéreuse à inclusions. Des foyers nécrotiques ne sont pas exceptionnels dans les surrénales.

Conclusion.

En dehors de la présence des inclusions cytomégaliqes l'étude anatomopathologique montre l'existence de lésions qui peuvent par leur répétition dans la plupart des observations, être considérées comme caractéristiques de la maladie du nouveau-né. Ce sont :

- 1) - les altérations hémorragiques diffusés,
- 2) - les foyers hématopoïétiques extra médullaires,
- 3) - les lésions hépatiques, simple stase biliaire, hépatite ou cirrhose,
- 4) - la pneumonie interstitielle,
- 5) - la pauvreté de la pulpe blanche splénique.

L'encéphalite avec ou sans calcifications est un phénomène moins constant.

Seule la présence de cellules à inclusions est pathognomonique; les autres lésions décrites se groupent de la même façon dans plusieurs affections. L'hématopoïèse extra-médullaire, la stase biliaire, parfois l'hépatite, la pauvreté de la pulpe blanche splénique sont observées dans l'érythroblastose par incompatibilité sanguine. A l'examen histologique de certains cas de toxoplasmose sont découvertes une encéphalomyélite avec calcifications, une hématopoïèse extra-médullaire, une cirrhose (Lelong, Lepage, Alison). La pneumonie interstitielle ne serait

pas exceptionnelle dans cette affection (Desmonts)

Remarque

Sous le titre "Intranuclear inclusion in infancy" Kinney expose, côte à côte, un cas de Maladie généralisée des inclusions cytomégalo- et un cas d'encéphalite à inclusions. Aucune confusion n'est possible. L'encéphalite à inclusions atteint des enfants plus âgés. Elle se manifeste par un tableau clinique fait de trois ordres de symptômes, troubles psychiques, hypercinésies variées, hypertonie de décontraction (Lhermitte). L'évolution se prolonge plusieurs mois. Les inclusions sont localisées au système nerveux central. Elles se trouvent dans les cellules nerveuses et non dans les astrocytes. Les lésions histologiques sont celles d'une leuco-encéphalite à virus.

MALADIE DES INCLUSIONS APRES LA PERIODE NEO-NATALE

AUTEURS	Age	Signes cliniques et observations histologiques	Organes à inclusions	Maladies Associées
SMITH et WEIDMAN 1914	2 mois	troubles respiratoires, éruption ulcéreuse péri-umbilicale, pneumonie int. et foyers caséux sans B.K (?) pancréatite interstitielle	poumons	
GOODPASTURE et TALBOT 1921	6 sem.	érythème fessier puis oedème glycosurie, troubles digestifs et respiratoires Pneumonie interstitielle & B.P. hépatite, M.F.K.	poumons	Maladie fibro-kystique du pancréas et B.P.
JACKSON 1922	15 mois	diphtérie, 5 jrs plus tard convulsions et mort, néphrite interstitielle oedème de la glotte du poumon	reins	diphtérie
MULLER 1922	2 mois	hépatosplénomégalie, albuminurie et cylindrurie psoriasis, hépatite, néphrite, colite, trachéite et pharyngite	reins	syphilis ?
VON GLAHN et PAPPENHEIMER 1925	36 ans	abcès du foie, abcès sous-phrénique, pleurésie purulente, puis colite ulcéreuse et hémorragique	foie (paroi de l'abcès) intestin poumons	abcès du foie
FIFTER 1927	2 mois 1/2		poumons	coqueluche
MAC CORDOCK 1931	jeunes enfants		poumons rarement foie surrénales	12 cas de coqueluches
RICH 1932	2 mois à 2 ans	Pneumonie interst.	poumons	5 cas de coqueluche
MAC CORDOCK et SMITH 1934	moins de 5 ans		poumons et gl. salivaires	6 cas de coqueluche
idem	?	2 autopsies	?	?
id.	4 mois	toux 1 mois, convulsions diarrhée, pneum. int. M.F.K.	poumons	M.F.K. du pancréas
id.	3 mois	toux pendant plusieurs semaines, pneumopathie, Pn. Int. nécrose du foie et surrénales. M.F.K.	pancréas foie, reins surrénales	M.F.K.

id.	4 mois 1/2	Prématuré, rachitisme, xérophthalmie, pneumopathie convulsions, Pn. Int.	poumons	Avitaminose A ?
id.	5 mois	tous 2 semaines puis gros troubles respiratoires, pleurésie purulente, Pn. Int. Absès	poumons	pleurésie purulente abcès du poumon
id.	2 ans	dysentérie, toux gangrène des amygdales et du palais colite ulcéreuse. Pn. Int.	poumons	gangrène des amygdales
id.	4 mois	perforation palatine, otite pneumopathie, Pn. int.	poumons	
id.	6 mois	troubles du tonus et de la conscience	foie	hémorragie cérébrale
HARTZ 1935	40 ans	ulcère chronique typique de l'estomac	estomac	endocardite et ulcère
id.	23 ans		estomac	tuberculose et ulcère dig.
id.	adulte		estomac	syphilis et ulcère gast.
HAMPERT 1936	adulte		estomac	ulcère gastr.
SOEHARTO 1937	adulte		estomac	ulcère gast.
HARTZ et VAN DER HAR 1941	48 ans		oesophage	ulcère de l' oesophage
HARTZ et VAN de STADT 1943	35 ans	polype anal (femme en bonne santé)	polype anal	
KINNEY 1942	jeunes enfants		poumons	4 cas de coqueluches
MAC MILLAN 1947	60 ans	rhino-pharyngite, 7 sem. plus tard troubles respi- ratoires et éruption cutanée, mort après 44 jrs de maladie. Pn. Int.	poumons surrénales	Avitaminose A
KALFAYAN 1947	2 mois 1/2	conjonctivite purulente puis trachéo-bronchite hépatosplénomégalie, brusquement état de choc et mort gros sous-maxillaires B.P. Pn. lépidique, nécrose de la surrénale, infiltrats à lymph dans le foie	paupières sous maxil. thyroïde poumons foie rate surrénales reins pancréas	Conjonctivite B.P.
WYATT SAXTON Lee 1950 cas 2	14 mois	tr. respiratoires, puis vomissements, 1° à 40° éruption cutanée, raideur méningée. oedème glottique pneum. Int.	poumons reins	

id cas 3	14 mois	coqueluche, 3 semaines plus tard convulsions, gros troubles respiratoires Pn. Int.	poumons, foie	coqueluche
SMITH et VELLIOS 1950	1 mois 1/2	Prématuré, pendant 1 mois fièvre, diarrhée, puis troubles respiratoires ictère, stase biliaire, hémato E.M. Pn. Int.	foie, reins, pancréas glandes salivaires	
id	6 mois 1/2	toux pendant 2 mois, trai- tement sulfamidé mais héma- turié, convulsions. C.V. = albumine cylindres. B.P. Pn. Int hépatites, hémorragies digestives	poumons foie reins pancréas surrénales ovaires iléon	B.P. à staphylo
id	2 mois 1/2	Prématuré, tr. digestifs puis troubles respiratoires B.P. stase biliaire, foyers de nécrose dans foie et surrénales	foie, surrénales iléon méninges	B.P.
id	3 mois 1/2	rhinopharyngite puis trou- bles respiratoires, atelec- tasie d'un lobe sup. puis troubles digestifs B.P.	poumons, surrénales iléon gl. saliv.	B.P.
id	3 ans	diarrhée avec fièvre persis- tant 2 mois 1/2 distention abdominale, mélanose, mastoi- dite précédant la mort, colite ulcéreuse, péritonite purulente, perforations intestinales	colon, gl. saliv.	péritonite purulente et mastoidite
id	9 mois	B.P., otite, méningisme, 6 semaines avant la mort diar- rhée sévère, entérocolite, hépatite	iléon colon	B.P.
id	3 mois	toux 3 semaines puis diar- rhée, otite, méningite Pn. Int.	poumons gl. saliv.	méningite purulente
id	7 mois 1/2	ablation d'une tumeur de la queue du pancréas; 1 sem. plus tard bronchite capillaire Pn. Int.	poumons	
id	14 mois	rhinopharyngite, 6 sem. plus tard otite, tr. respiratoires B.P. int. abcès, pleurésie purulente	poumon	abcès du poumon pleurésie P.
id	5 mois	Pn. Int. métaplasie de l'épithélium bronchique	poumons	Avitaminose A

id	2 mois	Toux, vomissements, puis dyspnée S.P. de B.P. Pn. Int. bronchite purulente, nécrose de la surrénale M.F.K.	poumons surrénales colon	M.F.K.
id	4 mois	troubles digestifs puis troubles respiratoires. B.P.int. abcès bronchietasiques. M.F.K.	duodénum gl. saliv.	M.F.K.
id	3 mois	vomissements puis troubles respiratoires, oedème généralisé. B.P., bronchite, M.F.K. hépatite, trachéite	pancréas, surrénales gl. Saliv.	M.F.K.
id	3 mois 1/2	troubles digestifs et respiratoires, M.F.K.- abcès du poumon, B.P. métaplasie squameuse	reins pancréas gl. saliv.	M.F.K. abcès du P. avit. A ?
id	3 mois	troubles digestifs depuis la naissance - 4 jrs avant la mort troubles respiratoires. M.F.K. foie gras; B.P. métaplasie de l'épithélium de la trachée	poumons reins pancréas duodénum gl. saliv.	M.F.K. avitaminose A ?
id	3 ans	coqueluche depuis 1 mois convulsions, fièvre, gros signes pulmonaires, coma. B.P. int. nécrose en foyer dans le foie et les surrénales	poumons foie surrénales	coquelucho
id	3 mois	oedème, ascite, oedème pulmonaire - nécrose en foyer dans le foie	poumons reins	néphrose lipoidique
REINHARD 1950	adulte	leucémie traitée par la minoptérine, 4 mois plus tard ictère, hémorragies, thrombopénie; prolifération réticulo endothéliale, fibrose du foie, sclérose, pancréatite	poumons foie rate	leucémie lymphoïde
WYATT HEMSATH 1951	20 ans	anémie aplastique depuis l'âge de 12 ans. Transfusions répétées; splénectomie. Mort par O.A.P. hémosidérose, hépatite fibreuse et nécrose du pancréas nécrose de la surrénale	foie, pancréas, poumons surrénales duodénum	anémie aplastique
FRANCE 1951 cas 3	85 jrs	Prématuré, rhinopharyngite dyspnée, hépatosplénomégalie albuminurie, anémie ostéomyélite, hématopoïèse E.M. Pn. Int, dactylite syphilitique	foie pancréas poumons parathyroïdes	syphilis ostéomyélite

id cas 4	57 jrs	Prématuré, à 50 jrs rhino-pharyngite, ictère, hépatosplénomégalie, vomissements, puis troubles respiratoires Pn. Int. Stase biliaire, pyélonéphrite ascendante	foie reins poumons	
GALLAGER 1952	3 mois	au 6ème jour ictère, hépatosplénomégalie, fièvre, troubles respiratoires, atélectasie, puis apparition de bulles, ressection du lobe amène la guérison, Pn. Int. polype bronchique	poumons	
AHVONAINEN 1952	3 mois	diarrhée, dyspnée, Pn. Int. nécrose du foie et des surrénales, oesophagite ulcérée	foie, reins tractus digestif surrénales	
id	3 mois	Prématuré, diarrhée et fièvre depuis l'âge d'une semaine, troubles respiratoires et signes méningés. Pn. Int. encéphalite, myocardite	coeur, reins, poumons, foie, rate pancréas cerveau, surrénales	méningite purulente
id	3 mois	diarrhée, puis syndrome toxique, anémie, fièvre, troubles respiratoires et digestifs. Pn., pleurésie purulente, oesophagite ulcéreuse	poumons reins pancréas thyroïde	pleurésie purulente
BACALA et BURKE 1953	18 sem.	à 4 semaines lésions cutanées à 10 semaines tr. respiratoires, raideur méningée, hépatosplénomégalie, anémie, puis signes d'insuffisance surrénale, lésions granulomateuses dans le coeur et le pancréas Pn. Int. nécrose des surrénales	coeur pancréas thymus, rate foie, poumons ganglions surrénales reins	
WYATT SIMON 1953	54 ans	rhinopharyngite, fièvre élevée amaigrissement, puis découverte de lésions pulmonaires radiologiques, anémie et leucopénie en fin d'évolution dyspnée, ictère, durée de la maladie = 4 mois, Hépatite, nécrose du pancréas. Pn. Int. rate hémato-poïétique	surrénales foie reins pancréas rate poumons	
id	28 ans	toux température oscillante opacité pulmonaires nodulaires puis confluence des lésions, méloena, 3 mois après le début ablation d'un lobe pulmonaire amélioration, mort un mois plus tard de septicémie. Pn. Int.	poumons	

B. - LA MALADIE DES INCLUSIONS CYTOMÉGALIQUES APRÈS LA PÉRIODE NÉO-NATALE

Les cas de la maladie des inclusions cytomégaliqes observés chez l'enfant après la période néo-natale et chez l'adulte sont résumés dans un tableau ci-joint.

Après la période néo-natale la maladie des inclusions est caractérisée par :

- a) son polymorphisme clinique,
- b) et la fréquence de son association avec d'autres affections.

La répétition de ses associations avec la maladie fibro-kystique du pancréas, la coqueluche, et des infections pulmonaires à pyogènes est frappante. Elle donne lieu à des interprétations qui seront discutées dans un autre chapitre.

La coexistence d'une autre affection ne facilite pas l'étude des manifestations de la maladie des inclusions. C'est l'examen anatomo-pathologique qui permet de rapporter à leur cause les différents symptômes. Ainsi on observe que les localisations des inclusions aux poumons sont particulièrement fréquentes, or les manifestations respiratoires dominent souvent la symptomatologie. Les localisations au tube digestif ne sont pas exceptionnelles, or des troubles digestifs sont signalés dans plusieurs cas. Les localisations et les lésions hépatiques sont plus rares que chez le nouveau-né, or l'affection évoque rarement une hépatite.

La distribution des inclusions dans l'organisme est habituellement moins généralisée que dans la maladie du nouveau-né, les lésions sont aussi moins étendues.

Différentes manifestations pathologiques attribuées à la maladie des inclusions vont être décrites tout à tour.

Manifestations respiratoires.

La maladie des inclusions se manifeste souvent sous l'aspect d'une pneumopathie. Cette forme clinique survient à tout âge : il existe trois observations d'adultes.

Les cas de nourrissons sont nombreux = des formes suraiguës, et des formes subaiguës peuvent être décrites.

Les formes subaiguës sont rares. Elles entrent dans le cadre de la classique bronchite capillaire (Lamy Smith Vellios cas 8). Elles tuent l'enfant en quelques heures. La dyspnée, la cyanose sont impressionnantes. L'auscultation est souvent muette.

L'évolution est généralement beaucoup plus prolongée.

Le début est insidieux.

Durant une semaine, parfois plus, on constate l'existence d'une toux sans caractère particulier, et d'une température irrégulière.

La gêne respiratoire est discrète.

On pense à une rhino-pharyngite banale. L'enfant cependant semble très fatigué.

Ces symptômes persistent, puis s'aggravent progressivement ou brutalement.

En l'absence de complications l'auscultation décèle des râles diffus quelquefois prédominant aux bases.

La formule sanguine n'est pas modifiée notablement.

Des opacités périhilaires sont notées sur les clichés radiologiques (France). Ont été signalés également les aspects flous des bases (Wyatt Saxton Lee), des troubles de la ventilation.

Sur ces formes subaiguës viennent se greffer des infections à germes banaux. A l'autopsie il est fréquemment remarqué que la pneumonie interstitielle à inclusions s'associe à une infection de l'appareil respiratoire, bronchopneumonie, abcès du poumon, ou pleurésie purulente. Quelle est des deux affections celle qui est secondaire ? Certaines observations semblent bien indiquer que c'est l'infection à pyogènes : Des troubles respiratoires d'abord bâtarde, brusquement s'accroissent la fièvre s'allume, des signes en foyers apparaissent, la formule sanguine jusqu'alors normale montre une polynucléose importante, l'état général décline. (Smith Vellios).

Le cas de Gallagher a modifié l'opinion sur le pronostic de la maladie. C'est le seul cas diagnostiqué ayant évolué vers la guérison. A l'âge de 6 jours apparaît un ictère accompagné d'une splénomégalie. La température s'élève. Les signes fonctionnels toux, dyspnée, cyanose témoignent d'une affection pulmonaire. La radiographie montre d'abord

une opacité de tout le poumon droit avec attraction du médiastin du même côté. Au sein de cette opacité apparaissent des images bulleuses. L'augmentation progressive des bulles, les troubles fonctionnels conduisent à une intervention qui supprime le territoire atteint. L'enfant est actuellement en bonne santé. L'histologie révèle que les lésions sont causées par la maladie des inclusions. Il existe une pneumonie interstitielle, des cellules alvéolaires à inclusions. Un granulome contenant de nombreuses cellules à inclusions obstrue partiellement une bronchiole déterminant ainsi en partie les troubles de la ventilation. Les inclusions semblent en voie de dégénérescence et comme le remarque l'auteur, si l'opération avait été retardée, il est très possible que toute évidence de la maladie des inclusions se soit évanouie, ne laissant seulement qu'un kyste pulmonaire d'étiologie inconnue.

Chez l'adulte la maladie des inclusions prend parfois l'aspect d'une pneumonie grave et chronique. Ainsi dans un cas on a pu soupçonner une tuberculose, dans un autre une tumeur. L'évolution traîne sur plusieurs mois.

Dans l'observation de Mac Millan la maladie est survenue chez une femme de 60 ans en état d'avitaminose A. Dans les 2 autres observations l'affection est isolée.

Elle débute chez deux malades par des signes d'une infection des voies aériennes supérieures, (Mac Millan cas 1 de WYATT Simon). caractérisée par un écoulement nasal et de la fièvre. Ces signes ne cèdent pas aux antibiotiques. L'état général s'altère. Il apparaît des manifestations pulmonaires. Cette première phase manque dans le cas 2 de Wyatt et Simon où la maladie se déclare brusquement.

A la période d'état les signes fonctionnels, toux dyspnée, sont importants, les signes physiques pauvres. Les radiographies révèlent dans les deux cas de Wyatt et Simon des opacités nodulaires disséminées, les images sont surtout périhilaires dans le cas de Mac Millan.

La maladie reste une affection purement respiratoire dans deux cas. La malade de Mac Millan meurt dans un tableau de dyspnée croissante. Les inclusions siègent dans les poumons et les surrénales. Quant au 2ème malade de Wyatt et Simon ses lésions se remanient. Les opacités diffuses dans les deux champs pulmonaires disparaissent. Il subsiste une condensation importante de la partie moyenne du poumon gauche dont la persistance au bout de 3 mois conduit à l'exploration .../...

chirurgicale . Le lobe inférieur gauche est enlevé. Le malade paraît guéri, mais, deux mois et demi plus tard, il meurt d'une septicémie à pyogène, dont le point de départ est la plaie opératoire. A l'autopsie, le poumon restant est le siège d'une pneumonie interstitielle en voie de guérison. Les inclusions n'existent que dans les poumons. Ce cas est très comparable à celui de Gallager, même évolution chronique, même tendance curable.

Dans le cas 1 de Wyatt et Simon, les symptômes respiratoires sont associés à des modifications de la formule sanguine. L'amaigrissement, la fièvre, les images radiologiques ont d'abord fait penser à une tuberculose miliaire. Une anémie et une leucopénie, d'abord discrètes, s'accroissent dans les mois suivants. Les globules blancs s'abaissent au chiffre de 1.500. La ponction sternale montre une infiltration de plasmocytes. La malade meurt au bout de 4 mois. Dans la période terminale, les troubles respiratoires s'accroissent. Il apparaît un ictère. Les inclusions sont disséminées dans les poumons, le foie, le pancréas, les reins, la rate.

Actuellement, le diagnostic de la forme pulmonaire de la maladie des inclusions cytomégaliqes est un diagnostic histologique. Il est utile de rappeler qu'on a décrit plusieurs sortes de pneumopathies à inclusions. Jusqu'à présent trois affections de ce genre ont été isolées : pneumonie de Hecht, pneumonie d'Adams, et pneumonie de Goodpasture et Auerbach. Elles sont attribuées à des infections virales. Elles atteignent surtout des jeunes enfants, ou plutôt il est probable qu'elles ne sont graves que pour eux et existent sous une forme bénigne ou latente chez l'adulte qui serait le contaminateur (Adams). Les associations pathologiques sont fréquentes. La pneumopathie de Hecht dans plusieurs cas est survenue chez des sujets atteints de tuberculose de syphilis ou de rubéole. L'affection décrite par Goodpasture et Auerbach est secondaire à des épidémies de rougeole et de coqueluche. Les lésions anatomo-pathologiques de ces pneumopathies sont caractérisées par l'existence d'une pneumonie interstitielle et la présence de cellules à inclusions dans les poumons. Celles-ci n'ont jamais été signalées dans un autre organe.

Ces pneumopathies qui se ressemblent tellement cliniquement sont-elles réellement différentes ? Les auteurs qui les ont décrites sont formels. Pour eux ces trois cellules à inclusions ne peuvent se confondre.

La cellule de la pneumonie de Hecht est une cellule géante multinuclée qui siège dans les parois alvéolaires et bronchiolaires. Elle contient de volumineuses inclusions cytoplasmiques éosinophiles et de moins volumineuses inclusions nucléaires.

Les inclusions cytoplasmiques de la cellule d'Adams sont éosinophiles et entourent le noyau. Cette cellule pathologique n'est pas hypertrophiée. Elle est dépourvue d'inclusion nucléaire.

Au contraire les inclusions cytoplasmiques manquent dans la cellule de Goodpasture et Auerbach. L'inclusion nucléaire est légèrement acido-phile et remplit parfois tout le noyau. La cellule est un peu augmentée de volume.

Il est évident que toutes ces descriptions diffèrent de celle de l'inclusion cytomégalique.

Manifestations digestives.

Au cours de la "Maladie des inclusions", les manifestations digestives sont fréquentes. Elles s'associent souvent aux manifestations respiratoires. Dans plusieurs observations (Mac Cordock et Smith, Ahvenainen, Smith et Vellios), il est mentionné qu'une longue période de diarrhée et de fièvre a précédé l'apparition d'une pneumopathie.

La fréquence de la diarrhée dans la pathologie du nourrisson rend difficile son interprétation. Cependant, la cellule à inclusions est retrouvée parfois dans l'iléon et le colon de ces malades.

Une observation de Smith et Vellios mérite d'être racontée. Chez un enfant de 3 ans, une diarrhée accompagnée de fièvre et d'une splénomégalie persiste 2 mois 1/2. Aucune étiologie n'est reconnue. Au bout de 2 mois 1/2, l'abdomen devient volumineux et tendu, du sang est trouvé dans les selles, la mort suit l'apparition d'une mastoïdite bilatérale. L'autopsie montre une colite ulcéreuse chronique, des perforations intestinales, une péritonite purulente. Des cellules à inclusions siègent dans la muqueuse. La maladie à inclusions ne peut-elle pas être à l'origine de ce tableau ?

Quel rôle joue-t-elle dans certains cas d'ulcères digestifs de l'adulte ? Hartz découvre sur 21 examens d'ulcères gastriques trois fois des cellules à inclusions dans la réaction granulomateuse entourant l'ulcère ou dans les glandes voisines. Socharto et Hamperl ont signalé deux cas semblables. Hartz et Van der Sar ont identifié les cellules

à inclusions dans un ulcère de l'oesophage. Le décès de ces différents malades relève d'affections variées sans rapport habituel avec la maladie des inclusions.

Hartz et Van de Stadt ont examiné un polype anal contenant de nombreuses cellules caractéristiques, polype qui avait été enlevé à une femme de 35 ans, par ailleurs un excellente santé. Il semble que la maladie des inclusions puisse provoquer quelquefois des formations tumorales de ce genre (tumeur bronchique du cas de Gallagher)

Manifestations hépatiques.

La présence d'un ictère est rapportée dans plusieurs observations.

Dans le cas de Gallagher, les manifestations pulmonaires sont précédées d'un ictère avec splénomégalie. Au contraire, l'ictère est un symptôme terminal dans l'observation n° 1 de Wyatt et Simon, dont il a été précédemment parlé, et dans la première observation des 17 cas de Smith et Vellios.

L'histoire clinique du cas 1 de France comprend deux poussées ictériques. La première survient le 3° jour de la vie et persiste jusqu'au 31° jour. Le 7° jour est notée une petite hémorragie de la plaie ombilicale. Au cours de cette première quinzaine l'enfant émet trois selles noires. A la fin du 1er mois, devant le comportement anormal de l'enfant, on soupçonne l'existence d'un myxoedème congénital. Après un traitement efficace de 15 semaines à l'extrait thyroïdien, surviennent des troubles digestifs et de la fièvre, puis, 3 semaines plus tard, une nouvelle poussée ictérique avec décoloration des selles et hépatosplénomégalie. La malade meurt à l'âge de 4 mois. Les cellules à inclusions sont dispersées dans la thyroïde, l'hypophyse, le foie, le pancréas, les poumons, les reins, les glandes salivaires. L'architecture de la thyroïde est bouleversée. Dans le foie, il existe seulement des signes de stase biliaire.

Les lésions hépatiques sont aussi discrètes dans le cas 4 du même auteur, où la symptomatologie (ictère, troubles digestifs, hépatomégalie à l'âge de 50 jrs) a fait tout d'abord penser à une malformation des voies biliaires. Par contre, Wyatt Saxton et Lee rapportent une observation d'hépatite cirrhogène à inclusions (cas 5).

L'enfant est bien portant jusqu'à 4 semaines. A ce moment, se déclarent une rhinopharyngite et une otite. Il est hospitalisé une semaine = on ne constate pas d'hépatosplénomégalie. Une semaine plus tard, il revient pour diarrhée hématomélose méléna. L'évolution est marquée par une fièvre élevée, une augmentation progressive du foie et de la rate, une anémie à 3 millions et l'apparition d'un ictère. L'index ictérique est à 150 U, le Van den Bergh direct est positif, la bilirubine indirecte atteint 94 mgr, la prothrombine est à 75 %. Durant la dernière semaine, apparaissent des œdèmes, une ascite, une hématurie. La protidémie s'abaisse à 49 gr. L'enfant meurt à 7 semaines. Les cellules à inclusions siègent dans les poumons, le foie, le pancréas, les reins et le cerveau. Il existe des foyers hémotopoiétiques dans le foie et la rate, une cirrhose, une pneumonie interstitielle.

Un ictère, des signes hémorragiques font partie du tableau clinique d'un cas complexe de Reinhard. Un adulte atteint de leucémie lymphoïde est traité pour cette affection par l'aminoptérine. Avant le traitement, la formule sanguine est à type d'anémie avec agranulocytose, la moelle contient 99 % de lymphoblastes. Le traitement antifolique produit une amélioration de l'état du malade, de sa formule sanguine, mais il apparaît une thrombopénie. Au bout de 4 mois, le malade devient ictérique. Il est constaté des lésions hémorragiques, au niveau des amygdales et du pharynx. Sur les clichés radiologiques, des images anormales sont visibles dans les deux champs pulmonaires. L'index ictérique est de 38 U. la bilirubinémie s'élève à 230 mgr. L'augmentation des hémorragies, l'aspect nécrotique des amygdales entraînent l'arrêt de la thérapeutique antifolique. Tous les symptômes disparaissent en 15 jrs. La moelle osseuse contient 7 % de lymphoblastes. L'aminoptérine est reprise à plus faible dose. Le malade meurt un mois plus tard.

L'auteur prétend que la maladie des inclusions n'est pas une cause déterminante de la mort et la considère comme un phénomène terminal, cependant les signes cliniques décrits et certaines lésions histologiques ressemblent trop aux signes cliniques et aux lésions histologiques de cette affection pour nous faire admettre cette opinion. Le rôle des antifoliques a été étudié chez les rongeurs : il a été démontré que ces produits favorisent la généralisation de la maladie des inclusions cytomégaliennes.

Manifestations hématologiques.

La formule sanguine a été assez rarement examinée.

Une anémie est signalée dans quelques cas (Wyatt Simon, Bacala Burke).

Les modifications de la formule blanche sont souvent difficiles à juger à cause de la fréquence des infections à pyogènes coexistant avec la maladie des inclusions ; parfois, elle est inchangée, parfois se manifeste une tendance leucopénique plus ou moins marquée (Wyatt Simon).

Une thrombopénie est notée dans un cas de Smith et Vellios et dans celui de Reinhard.

En fait, après la période néonatale, la numération globulaire n'est pas évocatrice.

Wyatt Hemsath et Soash ont publié en 1951 un cas très intéressant de maladie des inclusions associée à une anémie aplastique. Chez une jeune fille une anémie aplastique a été découverte à l'âge de 12 ans. Il s'agit d'une pannyélophtysie : tous les éléments du sang, hématies, leucocytes, plaquettes, sont diminués. La rate est augmentée de volume. Après 6 ans d'évolution et de traitement par des transfusions répétées, une splénectomie est pratiquée. La rate scléreuse contient des foyers hématopoïétiques. Une biopsie simultanée du foie révèle une fibrose périportale discrète avec prolifération des canaux biliaires. Foie et rate sont chargés d'hémossidérine. La splénectomie n'entraîne qu'une amélioration transitoire, et la mort survient, un an plus tard, à l'âge de 20 ans, dans une crise d'œdème aigu du poumon. Durant l'évolution, sur une période de 7 à 8 ans, la malade a reçu 135 transfusions. L'examen anatomopathologique montre des cellules à inclusions dans le foie, les surrénales, les poumons, le pancréas, le duodénum, une hémossidérose généralisée, des foyers de nécrose dans le foie, la surrénale, le pancréas, une réaction fibreuse du foie, du pancréas, et des reins.

Wyatt Hemsath et Soash attribuent les lésions nécrotiques à la maladie des inclusions, et examinent plusieurs hypothèses possibles. La maladie des inclusions est d'apparition récente, secondaire à l'anémie. Cette opinion s'appuie sur la constatation de l'absence d'inclusions dans le foie et la rate un ~~an~~ avant le décès. La maladie des inclusions peut avoir été apportée par une transfusion, ou plus probablement

existait sous une forme latente = la perte de résistance de l'organisme a stimulé l'affection. Une autre hypothèse paraît moins solide aux auteurs. La maladie des inclusions serait à l'origine de l'anémie. L'existence de l'hématopoïèse extra médullaire si fréquente dans la maladie du nouveau-né est le principal argument de cette théorie. Il faut remarquer que la même lésion a été observée dans un autre cas d'adulte où l'apparition d'une anémie et d'une leucopénie a bien été attribuée à la maladie des inclusions (cas 1 de Wyatt et Simon).

Manifestations urinaires.

Après la période néonatale, les inclusions ne sont pas découvertes très fréquemment dans les reins. Les manifestations urinaires sont rares, et pas toujours attribuables à la maladie des inclusions, tel ce cas de Smith et Vellios où une oligurie et une hématurie suivent un traitement sulfamidé, et ce cas de France où l'albuminurie est peut-être en rapport avec une syphilis congénitale.

Lésions cutanées.

Dans plusieurs observations sont mentionnées des lésions cutanées. Elles sont d'aspects variés. La biopsie n'a pas été faite. Les troubles pathologiques du malade de Bacala et Burke débutent par une éruption suintante et desquamative. Il en est de même pour le cas 4 de France. Par contre, c'est en cours d'évolution qu'apparaissent des éléments maculo-papuloux violacés sur les membres et le dos d'un malade de Wyatt Saxton et Lee (cas n° 2). Des lésions cutanées sont décrites dans l'observation de Mac Millan mais elles semblent plutôt causées par l'avitaminose A, dont souffrait cette femme de 60 ans.

Manifestations neurologiques.

L'apparition d'une raideur méningée est signalée assez souvent dans la phase terminale de la maladie (Wyatt Saxton Lee - cas 2, - Bacala et Burke - Smith et Vellios cas 6) Le liquide céphalo rachidien est étudié dans le cas de Bacala et Burke : la réaction est dissociée, 2 éléments, 1 gr 25 d'albumine.

La survenue de crises convulsives est encore plus fréquente (Wyatt Saxton Lee cas 3 - Smith Vellios 2 cas, Mac Cordock et Smith 2 cas, Jackson). Dans tous ces cas, les inclusions sont absentes du système nerveux. Par contre, elles ont été découvertes dans les méninges d'un enfant de 2 mois 1/2 qui n'avait aucun symptôme méningé (Smith

et Vellios - cas 3).

L'encéphalite est très particulière à la maladie néonatale. Un seul cas tardif est décrit par Ahvenainen (cas 4) mais, comme nous le verrons, dans ce cas et dans la maladie néonatale, l'affection a été sans doute contractée de la même façon.

Conclusion.

Cette étude montre la diversité de la symptomatologie de la Maladie des Inclusions cytomégaliqes après la période néonatale. Selon l'appareil principalement lésé, elle évoque une pneumopathie, une hépatite, une colite. Parfois, elle atteint de nombreux organes comme dans le cas de Bacala et Burke = l'aspect clinique est alors particulièrement complexe.

Le diagnostic ne se fait qu'après la mort ou par l'exérèse chirurgicale. Des lésions anatomo-pathologiques semblables à celles trouvées dans l'affection du nouveau-né accompagnent les inclusions : pneumonie interstitielle, hépatite, colite ulcéreuse. Cependant les lésions hémorragiques sont habituellement discrètes. Les encéphalites avec calcification ne se voient que chez le nouveau-né. Les foyers hémato-poïétiques extra-médullaires sont aussi très particuliers à la maladie néo-natale, bien que la rate puisse parfois retrouver son pouvoir hémocformateur (2 cas d'adulte de Wyatt-Simon et de Wyatt-Hemsath).

2ème PARTIE
=====

ETIOLOGIE
=====

- ETIOLOGIE -

Quelle est l'étiologie de la Maladie des Inclusions cytomégali-ques ?

Différents chercheurs ont tenté d'isoler un agent infectieux. Les tentatives d'inoculation et de culture n'ont pas abouti. Le diagnostic, souvent tardif, fait sur des coupes histologiques, plusieurs jours après le décès, accroît les difficultés et limite le nombre des expérimentations.

Kuttner et Wang prélèvent, lors d'autopsies systématiques, les glandes salivaires d'enfants de moins de 2 ans. Ils injectent des émulsions de glandes contenant des inclusions à un premier groupe de jeunes lapins, cobayes et souris, par voie intracérébrale, et à un deuxième groupe d'animaux de même espèces dans la sous-maxillaire. Ils n'obtiennent aucun signe clinique ni histologique en dehors d'une petite réaction cellulaire très inconstante et toujours sans inclusions. Ils essaient de diminuer, mais sans résultat, la résistance des animaux, inoculant par voie intracérébrale deux jeunes cobayes à jeun, un autre en avitaminose, et quelques autres exposés plus ou moins longtemps aux rayons X. A partir d'un matériel conservé trente quatre jours dans la glycérine deux jeunes macacus rhésus reçoivent, l'un, une injection intracérébrale, l'autre, une injection dans la sous-maxillaire. Dans ce dernier cas une réaction lymphocytaire discrète sans inclusion est observée.

Mac Cordock et Smith ne réussissent pas mieux des expériences de même ordre sur de jeunes cobayes.

Très récemment, de nouvelles recherches ont été faites à partir d'un cas de maladie généralisée du nouveau-né découvert par Rossier et Nezelof. Un broyat de glandes salivaires, de reins, de pancréas, de foie et de rate, est préparé. Il est injecté à des souris, des rats, des murions, des souriceaux nouveaux-nés, des femelles pleines. Ces animaux ne manifestent aucun symptôme pathologique. L'examen microscopique de leurs différents viscères étudiés 15 jours à 3 mois après l'inoculation ne décèle aucune lésion caractéristique.

L'expérimentation ne résout donc pas le problème étiologique. Des arguments seront tirés de l'anatomie pathologique et de la pathologie comparée.

Les premiers auteurs qui la décrivent, considèrent que la cellule à inclusions était un protozoaire. Mouchot pense qu'il s'agit de sporocystes à l'intérieur d'une cellule épithéliale modifiée. Smith et Weidman proposent d'appeler le parasite "entamoeba mortinatalium". Jackson le voit sous de nombreuses formes.

En 1921, Goodpasture et Talbot trouvant ces éléments cytomégaliques dans les poumons d'un enfant de 2 mois démontrent qu'il s'agit de cellules ayant subi des modifications pathologiques. Ils attirent l'attention sur leur ressemblance avec certains aspects anormaux découverts dans les glandes salivaires des cobayes et les rapprochent des lésions histologiques de la varicelle où les cellules sont légèrement hypertrophiées et contiennent des inclusions nucléaires éosinophiles. C'est à partir de ces faits que l'on a attribué à un virus la maladie des inclusions cytomégaliques. Tous les auteurs modernes ont adopté cette théorie. Les arguments en sa faveur sont nombreux.

- 1) Les infiltrats à mononucléaires représentent le processus inflammatoire fréquent des infections à virus.
- 2) Le premier phénomène de beaucoup de ces affections paraît être l'hypertrophie et la prolifération des cellules possédant la possibilité de se multiplier, c'est-à-dire n'étant pas encore éminemment spécialisées.
Trois à six heures après l'inoculation de la vaccine à la cornée du lapin on observe une augmentation de la taille des cellules épithéliales et des figures de mitose. Or l'hypertrophie est un des éléments les plus caractéristiques et constants de la cellule de la Maladie des inclusions cytomégaliques. Une prolifération cellulaire importante détermine parfois des formations tumorales (Hartz Van der Stadt et Gallagher). Lorsqu'il s'agit d'un virus d'action rapide, la nécrobiose masque tous les autres phénomènes. L'importance de la cytomégalie, la discrétion habituelle des signes de dégénérescence, plaident en faveur d'un virus d'action lente.
- 3) Depuis leur découverte par Tyzzer dans les lésions cutanées de la varicelle on a observé l'existence de cellules à inclusions dans de nombreuses maladies virales.

En 1934 Cowdry établit une classification des inclusions nucléaires. Les inclusions nucléaires du type A sont amorphes ou granuleuses. Elles sont de forme arrondie. Le noyau est très désorganisé. La chromatine est repoussée contre la membrane nucléaire. Différents stades de développement de l'inclusion sont visibles. Il existe souvent une réaction tissulaire de voisinage importante. Les inclusions nucléaires du type B sont habituellement hyalines. Elles sont de formes diverses. La réaction du noyau est discrète. La chromatine n'est pas marginée. Il n'y a pas de réaction tissulaire de voisinage.

Les inclusions nucléaires de la maladie des inclusions cytomégaliqes sont du type A comme celles de l'herpès, de la varicelle, et de la maladie des glandes salivaires des rongeurs. La dernière affection citée mérite un examen particulier. Comme dans la maladie des inclusions de l'enfant, sont découvertes des cellules caractérisées par leur grande taille, et la présence d'inclusions nucléaires et cytoplasmiques. Ce sont les deux seules affections connues qui présentent des aspects cytologiques semblables. Leur localisation habituelle aux glandes salivaires est aussi la même. A la ressemblance anatomo pathologique correspond la ressemblance clinique : l'atteinte des glandes salivaires est latente chez le rongeur comme chez l'homme. L'étude de la maladie des rongeurs apparaît donc particulièrement intéressante.

La maladie des glandes salivaires des rongeurs.

En 1920 Jackson découvre des cellules à inclusions dans les glandes salivaires des cobayes. Elles ont été depuis trouvées chez les souris, les rats, les hamsters, les visons, les taupes, et certains singes (*cobus fatuellus*). Elles sont très fréquentes : selon les auteurs 30 à 84 % des cobayes de plus de 6 mois, 50 % des rats, 90 % des hamsters, 25 % des souris adultes, seraient atteints. Aucune manifestation pathologique n'attire l'attention sur ces glandes. Les animaux très jeunes, de moins d'un mois, sont généralement indemnes mais non immuns et servent aux expériences. Les expérimentateurs utilisent des émulsions de glandes sous-maxillaires contenant des inclusions, prélevées à des animaux de même espèce.

Cole et Kuttner étudient en 1926 les cobayes. Ils obtiennent dans un pourcentage élevé de cas des inclusions nucléaires accompagnées de

réaction à mononucléaires dans les organes directement injectés : glandes sous maxillaires, testicules, langue, poumons, reins. Markham après injection sous cutanée, intrapéritonéale ou intraveineuse, voit apparaître au bout de 10 à 15 jours dans les sous-maxillaires les lésions caractéristiques. Il est possible ainsi de suivre les différents stades évolutifs des inclusions qui arrivent à maturité vers le 18^e jour.

Ces diverses expériences n'entraînent qu'un fébricule passager par contre de l'inoculation intracérébrale résulte une méningite mortelle après une incubation de 5 à 8 jours. A l'autopsie, sur toute la surface du cerveau, on trouve un exsudat à lymphocytes et mononucléaires, quelques uns contenant des inclusions. Les émulsions filtrées sur bougie de Berkefeld produisent les mêmes symptômes cliniques et anatomopathologiques. Les expériences échouent lorsque le matériel est chauffé une heure à 54° (Cole Kuttner). L'existence d'un virus semble ainsi prouvé.

Les essais de transmission en série ont un succès variable Kuttner en 1927 réussit sept transferts directs de sous-maxillaire à sous-maxillaire. Il réussit également sept autres transferts injectant à un cobaye par voie sous-cutanée des émulsions de glandes sous maxillaires, puis, quelques jours plus tard, prélevant les glandes salivaires de ce cobaye, qui serviront à l'injection sous cutanée d'un autre animal. Kuttner, puis Andrewes sont impuissants à transmettre le virus de cerveau à cerveau. Par contre Hudson et Markham y parviennent jusqu'au 2^e ou 3^e animal inoculé. Tous ces auteurs remarquent qu'ils sont incapables de produire quelque augmentation de la virulence ou quelque adaptivité du virus au tissu cérébral.

Andrewes s'attache à la culture de ce virus sur différents tissus, testicule, ovaire, cerveau, glandes salivaires. Il utilise un milieu de Maitland modifié. Des mononucléaires contenant des inclusions apparaissent dans le testicule de cobaye. Ils sont moins constants dans l'ovaire, le cerveau, les glandes salivaires. La culture survit cinq jours environ. Les repiquages échouent. Le virus ne paraît pas s'être multiplié.

D'autres remarques peuvent être faites sur ce virus. Nous avons observé sa prédilection pour la sous maxillaire : quelque soit le lieu d'inoculation, les inclusions apparaissent dans cette glande. Les expériences réussissent toujours avec les émulsions de cet organe lorsqu'il contient des cellules caractéristiques. Le virus semble y persister indéfiniment.

Dans la maladie spontanée il peut exister parfois dans les reins. Des inclusions sont trouvées dans cet organe chez certains cobayes; elles sont signalées aussi chez des macacus rhesus. Une inoculation d'une préparation de rein d'un cobaye atteint de la maladie des glandes salivaires a réussi (Kuttner et Tung).

Le virus possède des propriétés antigéniques. L'inoculation intracérébrale ne provoque pas une méningite mortelle lorsque l'animal est porteur de lésions caractéristiques des glandes sous-maxillaires. Le mélange sérum d'animal infesté et émulsion virulente, laissé au contact plusieurs heures, par injection cérébrale ou sous-cutanée ne détermine ni infection ni inclusion. Si le sérum est donné quelques instants auparavant, ou par une voie différente non mélangé à l'émulsion, l'infection se produit. Si ce sérum est ajouté au milieu de culture, les inclusions n'apparaissent pas (Andrewes).

Le cobaye a été particulièrement bien étudié. Les expériences sur les rats, souris, hamsters, taupes ont été moins poussées. Chez tous ces animaux l'injection intracérébrale d'émulsion virulente conduit à une méningite mortelle. Il a été remarqué que les cellules à inclusions présentent quelques différences de taille et de forme selon l'espèce envisagée. La cytomégalie est plus marquée chez le cobaye, le halo clair, la margination de la chromatine sont très nets. Il existe aussi des différences de coloration et de composition chimique. L'inclusion nucléaire de la taupe est basophile; elle donne une réaction de Foulgen positive: celle-ci est habituellement négative chez les autres animaux. Enfin, les inclusions cytoplasmiques sont diversement groupées dans la cellule. Ces différences s'expliquent aisément: à chaque espèce correspond un virus spécifique. En effet l'infection n'est pas transmissible d'une espèce à l'autre: toutes les expériences de ce genre ont échoué. Kuttner utilise, sans résultat d'autres animaux, pigeons, poussins, chiens. Andrewes ne peut cultiver le virus de cobaye sur testicule de lapin.

A la lumière de ces faits on comprend que les essais de culture, les inoculations, à partir du matériel humain à divers animaux n'aient pas été couronnés de succès. On est donc conduit à conclure que la maladie des inclusions cytomégaliqes est causée par un virus strictement spécifique.

Signification des inclusions de la maladie des inclusions cytomégalliques.

La signification des inclusions demeure mystérieuse.

Il semble probable à Goodpasture qu'un corpuscule élémentaire viral pénètre dans la cellule et s'y multiplie donnant naissance à des colonies. Celles-ci seraient enrobées d'une substance, ou secrétée par les microorganismes, ou plutôt formée par la cellule réagissant au parasite. Quelques expériences de micro-manipulation montrent que cette théorie est exacte dans certaines affections (Van Rooyen et Rhodes)

Cependant les virus ne sont pas seuls capables de produire des inclusions. Des inclusions nucléaires ont pu être obtenues par l'action d'agents physiques ou chimiques : stimulations électriques répétées, injections intra-veineuses d'eau distillée, de solutions hypertoniques de chlorure de sodium, de glucose, ou de bicarbonate de soude. Dans tous les cas, elles sont localisées aux cellules nerveuses et se distinguent par quelques différences morphologiques.

D'autres produits entraînent la formation d'inclusions nucléaires qui ressemblent plus à celles de la maladie des glandes salivaires. Lee obtient par injection intramusculaire à l'animal d'un dérivé mercuriel, le salyrgan (ou mersalyl), dans plusieurs organes, des cellules à inclusions d'une grande diversité, dont certaines caractérisées par la margination de la chromatine et le halo clair cernant l'inclusion nucléaire éosinophile. Des modifications morphologiques semblables surviennent dans les noyaux de mononucléaires et de cellules géantes découverts dans des nodules provoqués par l'injection sous-cutanée d'hydroxyde d'albumine, d'hydroxyde ferrique et de charbon (Olitsky). Ni les réactions colorées, ni les tests histochimiques ne peuvent les distinguer des inclusions virales du type A. Blackman décrit aussi des aspects très voisins dans les cellules hépatiques et les cellules des tubes rénaux ; d'enfants décédés d'intoxication au plomb. Dans toutes ces observations les auteurs sont frappés par le polymorphisme des inclusions : des inclusions de type A voisinent avec des inclusions du type B, d'ailleurs beaucoup plus nombreuses. Il est à remarquer que dans les affections virales elles ont un aspect plus uniforme appartenant à un seul type.

Cowdry observe que la dégénérescence oxychromatique produit des inclusions nucléaires qui sont toutes au même stade. Pour lui, la fréquence de ces inclusions dans certains tissus dépend de la richesse

du noyau en matériel éosinophile. Quelques virus agiraient à la façon d'enzyme et seraient à l'origine de modifications physico-chimiques qui entraîneraient la formation d'inclusions. Ceci expliquerait leur existence en dehors des affections virales par action physique ou chimique. Elles proviendraient d'un processus de dégénérescence.

Ainsi, pour les uns, les inclusions représentent le virus, pour les autres une réaction cellulaire. A d'autres enfin (Van Roogen et Rhodes) il semble plus probable que, suivant l'affection en cause, elles puissent relever de l'un ou l'autre phénomène.

Dans la maladie des inclusions cytomégaliqes, les inclusions nucléaires ne semblent pas formées de particules virales. Il n'existe aucun parallélisme entre leur nombre et l'importance des lésions anatomopathologiques. Mar Cordock et Smith ne peuvent transmettre l'infection à la souris à partir du foie et de rate riches en inclusions ; ils la transmettent avec des glandes salivaires qui en contiennent peu. Hudson et Markham obtiennent quelquefois à partir d'émulsions de sous-maxillaire sans inclusion de cobaye adulte, au 2^o transfert de cerveau à cerveau une méningite mortelle à inclusions. De même Kuttner et T'ung provoquent la formation d'inclusions nucléaires dans les glandes sous-maxillaires de cobayes indemnes par inoculation sous-cutanée d'une émulsion de reins apparemment sains prélevés à des animaux atteints de la maladie des glandes salivaires. Le virus existe dans une culture tissulaire d'Andrewes où le tissu est nécrotique mais sans inclusions.

Les inclusions cytoplasmiques ont été moins étudiées.

Les affections où coexistent inclusions nucléaires et cytoplasmiques, sont rares. En 1942, Anderson ayant montré la possibilité d'infection simultanée d'une cellule par deux virus donnant naissance chacun à leurs inclusions caractéristiques, certains se sont demandés si les inclusions cytoplasmiques n'étaient pas l'expression de l'activité d'un second virus. Ceci est bien improbable. Minder conclut de l'étude électrooptique des cellules d'un nouveau-né atteint de la maladie généralisée qu'elles représentent les virus eux-mêmes. Il s'appuie sur leur ressemblance avec certains virus connus : ce sont des corpuscules sphériques réunis en agrégats par de fines liaisons. Il découvre d'autres corpuscules identiques dans le halo clair du noyau mais non dans l'inclusion nucléaire qu'il considère lui aussi comme une réaction cellulaire. Il affirme ainsi la présence du virus dans le cytoplasme et le noyau. Cette hypothèse

est séduisante. Les cellules bordent les tubes rénaux qui paraissent expulser dans la lumière du tube les granulations basophiles intracytoplasmiques, évoquent bien le cycle d'un parasite. Cependant pourquoi les inclusions cytoplasmiques succèdent-elles toujours aux inclusions, pourquoi n'existent-elles pas isolément ? Il est évident qu'actuellement de nombreux faits restent inexplicables.

3ème PARTIE

PATHOGENIE

- P A T H O G E N I E -

Le virus des inclusions cytomégaliqes est capable de traverser la barrière placentaire. Il vient ainsi infester le fœtus. Ce mode de contamination est à l'origine de la Maladie généralisée du nouveau-né. Bien qu'il soit impossible de prouver l'infection de la mère qui a toujours paru en bonne santé, différents faits cliniques, histologiques et expérimentaux appuient cette hypothèse.

- Les inclusions ont été découvertes chez plusieurs morts-nés.
- L'affection a frappé simultanément dès la 6^e heure, deux jumeaux. Ils ont présenté les mêmes symptômes et sont morts, l'un à 3 jours, l'autre à 4 (Beilamy).
- Les caractères cliniques de la Maladie du nouveau-né la rapprochent de certaines affections contractées au cours de la gestation. Elle apparaît dans les heures qui suivent la naissance. Ictère, purpura, hépatosplénomégalie sont des symptômes qui se voient dans l'érythroblastose par iso-immunisation et dans la toxoplasmose.
- La prématurité et la débilité si fréquentes de ces malades sont aussi des arguments.
- L'anatomie pathologique ajoute d'autres preuves. L'existence de foyers hématopoïétiques extra-médullaires dans le foie, la rate et parfois ailleurs, surtout lorsque l'enfant est né à terme, évoque une spoliation sanguine intra-utérine. Une encéphalomyélite découverte dans les premiers jours suggère bien une infection transmise de mère à enfant pendant la grossesse. D'ailleurs les lésions cérébrales de la Maladie des Inclusions ressemblent beaucoup à celles de la toxoplasmose : on peut même dire que ces deux affections ne se distinguent que par la présence des inclusions dans l'une et du toxoplasme dans l'autre.

Les tissus embryonnaires sont un excellent milieu pour la culture des virus = ceci explique la généralisation de la maladie chez le fœtus alors que la maladie de la mère est inapparente. Chez les rongeurs il a été observé que l'inoculation du virus des glandes salivaires ne détermine dans les conditions ordinaires d'expérimentation qu'une infection localisée latente, ou, quand l'inoculation est intracérébrale, une méningite mortelle. Markham obtient une affection généralisée en inoculant

non plus un jeune cobaye mais un fœtus de 5 à 6 semaines. Il utilise la voie intracérébrale ou la voie intraplacentaire. La rapidité de l'évolution de l'infection croît avec l'importance de la dose injectée. Le fœtus meurt 24 heures après l'apparition d'un œdème généralisé puis se macère. Lorsqu'il est prélevé avant la mort on observe des hémorragies punctiformes des tissus sous-cutanés et des viscères : l'examen histologique du foie montre des foyers nécrotiques, des infiltrats périvasculaires à myélocytes et lymphocytes. Le placenta doublé de volume est le siège d'infarctus et d'une prolifération mésenchymateuse importante. Les inclusions existent dans de nombreux organes. Les cellules hôtes sont toujours d'origine mésodermique et mésenchymateuse. Il est évident que cette maladie expérimentale présente quelques points communs avec l'affection du nouveau-né : même tendance hémorragique, lésions hépatiques prédominantes. Les expériences démontrent aussi la sensibilité particulière du fœtus puisque des doses qui ne saussent au très jeune cobaye qu'une réaction fébrile entraînent sa mort.

L'infection intra-utérine ne se traduit pas nécessairement par la maladie généralisée du nouveau-né. Elle peut se localiser aux glandes salivaires. Des cellules à inclusions sont découvertes dans ces glandes lors d'autopsies systématiques de nourrissons de quelques jours. La cause du décès est connue, sans relation avec la maladie des inclusions (Farber et Wolbach).

Il est aussi probable que plusieurs cas de la maladie survenant après la période néonatale, mais dans les premiers mois de la vie sont dus à une contamination in utero. Le cas 4 d'Ahyonainen est le seul cas où une encéphalite à inclusions ne s'accompagne pas d'un tableau clinique de maladie néonatale. La mort survient à 3 mois. Cependant l'enfant n'a jamais été bien portant. Dès la première semaine de la vie il avait été remarqué que la température était irrégulière, les selles diarrhéiques.

L'ictère précoc, le myxoœdème congénital du malade de France (cas 1) ne témoignent-ils pas de l'action du virus agissant pendant la gestation ? Cette association de lésions thyroïdiennes et de nombreuses inclusions n'est pas un exemple isolé puisque Pettavel a décrit des aspects semblables chez un enfant décédé à 10 jours d'un syndrome hémorragique dû vraisemblablement à une affection néo-natale.

Un foie, une rate, hématopoïétiques et parfois d'autres foyers hémoformateurs extra-médullaires sont signalés dans plusieurs observa-

tions. Si la valeur de ce symptôme est discutable dans un cas de Smith et Vellios, où il s'agit d'un prématuré de 7 mois 1/2 et dans un cas de Franco, où la maladie s'associe à une syphilis congénitale, dans le cas 5 de Wyatt Saxton Lee et dans celui du Professeur Lamy l'hématopoïèse extramédullaire paraît bien causée par la maladie des inclusions. Le tableau clinique de ces deux malades est très différent, chez l'un il évoque une hépatite, chez l'autre les manifestations respiratoires dominent.

L'observation du professeur Lamy est particulièrement intéressante. Le petit malade faisait partie d'un jeu de triplets venus au monde après 7 mois 1/2 de gestation. Un des frères avait eu un coryza dans les premières semaines, l'autre était mort à 2 mois d'une "broncho-pneumonie" non vérifiée histologiquement. L'enfant en question avait eu un coryza et quelques troubles respiratoires dans les premiers jours. A un mois, pour un syndrome abdominal, il subit une intervention chirurgicale qui permet de constater l'existence d'un appendice hernié en volvulus complet et d'une péritonite appendiculaire. Il guérit rapidement. A 3 mois, il meurt en quelques heures dans un tableau de dyspnée aiguë avec cyanose. L'examen ne découvre qu'une rhinopharyngite. La température est normale. La numération compte 3 millions d'hématies, 11.800 leucocytes, dont 18 % de polynucléaires neutrophiles. A l'examen anatomo-pathologique on trouve des cellules à inclusions dans les reins, une pneumonie interstitielle, un exsudat fibrineux et purulent dans les lumières bronchiques, une stéatose hépatique micro-vasculaire discrète, des infiltrats lymphocytaires dans plusieurs organes. Le foie a gardé ses propriétés hématopoïétiques.

Si l'on admet qu'il s'agit d'une infection intra-utérine, pourquoi l'affection n'a-t-elle pas évolué parallèlement chez les trois jumeaux ? En effet, si l'un d'eux est décédé d'une broncho-pneumonie, qui peut-être, en réalité, est une maladie à inclusions, l'autre enfant est demeuré en bonne santé. Faut-il donc penser que certains cas ne sont pas mortels et que l'intervention d'un autre facteur est parfois nécessaire pour stimuler une infection latente ou en voie d'extinction ?

De quoi dépend la gravité de l'infection intra-utérine ? La date de la contamination conditionne-t-elle les différences de symptomatologie ? La maladie ne se traduisant chez la mère par aucun symptôme ou des symptômes si bénins qu'ils passent inaperçus, il est impossible de fixer cette date. Lorsque la toxoplasmose se manifeste sous un aspect très

voisin de celui de la maladie des inclusions néo-natale, on considère que l'affection a été contractée au cours de la dernière période de la gestation. L'infection est-elle plus bénigne quand elle se situe dans une phase plus précoce ou au contraire tout à la fin de la grossesse ? Plus probablement, sans doute, interviennent d'autres facteurs, encore inconnus, qui favorisent une atteinte virale généralisée et grave.

La plupart des auteurs considèrent que, lorsque la maladie est contractée après la naissance, elle reste habituellement latente. Il ne faut pas oublier que la maladie étant un diagnostic d'autopsie nous n'en connaissons que les cas mortels. Peut-être les cas bénins sont-ils nombreux ? Certaines formes pulmonaires du nourrisson ressemblent par leurs signes cliniques et radiologiques, et par la fréquence des surinfections à pyogènes aux pneumopathies grippales. Ne peut-on pas supposer que certaines "pneumopathies atypiques" sont causées par le virus des inclusions cytomégaliqes ? Il est possible aussi que l'infection parfois se traduise seulement par une rhinopharyngite = celle-ci, dans plusieurs observations, précède l'apparition de manifestations plus graves. Certains syndromes digestifs, en particulier diarrhéiques, relèvent-ils de la même étiologie ? La présence d'inclusions dans des ulcères gastriques ou oesophagiens signifie-t-elle que le virus peut vivre en parasite du tube digestif ? En l'absence de tout facteur stimulant l'infection, le virus, se localise-t-il quelques temps aux glandes salivaires et si les conditions s'y prêtent vient-il de ce repère réinfester l'organisme ?

Quelles conditions sont donc nécessaires à l'apparition d'une maladie généralisée et mortelle ? Rosenbusch et Lucas ont expérimenté un virus des glandes salivaires de cobaye dont l'inoculation quelle que soit la voie produisait une affection fatale. Existe-t-il aussi chez l'homme des souches plus virulentes ? Il est difficile de le prouver. Il a été vu qu'après la période néonatale la maladie des inclusions est rarement isolée. Elle s'associe avec une particulière fréquence à des infections à pyogènes, à la maladie fibrokystique du pancréas ou à la coqueluche quelle influence ces affections exercent-elles sur la maladie des inclusions ?

Les infections microbiennes paraissent généralement secondaires. La maladie des inclusions leur prépare un terrain favorable : ainsi les complications purulentes sont surtout fréquentes au niveau du poulmon qui

est l'organe le plus lésé par l'affection virale. Cette propriété est d'ailleurs commune à plusieurs virus.

En 1934 l'association de la maladie des inclusions et de la maladie fibro-kystique du pancréas attire l'attention de Mac Cordock et Smith. Ces auteurs se demandent alors si une infection virale ne peut pas être à l'origine de certaines fibroses du pancréas. On sait actuellement que la maladie fibro-kystique est une affection héréditaire génétique. Il paraît donc probable qu'elle favorise la dissémination du virus des inclusions cytomégaliqes et les infections secondaires à pyogènes par les perturbations de la nutrition qu'elle entraîne. Dans quelques cas de Smith et Vellios où s'associent les deux affections, une métaplasie des épithéliums de la trachée et des bronches est mentionnée dans le compte-rendu histologique. Or cette lésion est caractéristique de l'avitaminose A. Elle est signalée dans un autre cas de Smith et Vellios en l'absence de Maladie fibro-kystique. Une avitaminose A est diagnostiquée chez une femme décédée de la maladie des inclusions (Mac Millan) la xéropthalmie d'un petit malade de Mac Cordock et Smith âgé de 5 mois n'est-elle pas due à une telle carence ? Il est donc certain qu'un manque d'apport, ou une difficulté d'absorption de la vitamine A en cas de maladie fibrokystique du pancréas, contribue à la gravité de la maladie des inclusions. D'autres avitaminoses produisent-elles un effet semblable ? Il est intéressant de constater que les seules maladies spontanées généralisées observées chez les cobayes sont survenues chez deux animaux utilisés pour des études de la nutrition. L'un d'eux était en état d'avitaminose E (Pappenheimer et Slanetz). Wyatt considère que ces carences agissent en perturbant le métabolisme intracellulaire et entraînent ainsi l'exaltation ou la dissémination d'un virus jusqu'à alors latent. C'est par le même mécanisme, pense-t-il, qu'agissent les antifoliques. En effet une observation qui a été citée précédemment, décrit une maladie généralisée des inclusions, chez un malade atteint d'une leucémie lymphoïde traitée par l'aminoptérine (Reinhard). Smith et Vellios rapportent qu'ils ont identifié des inclusions cytomégaliqes dans plusieurs organes de cobayes servant à l'expérimentation des effets de cette substance.

L'étiologie de la coqueluche ne se discute pas : seul le bacille de Bordet-Gengou est à l'origine de la maladie. Cependant, il y a plusieurs années, à cause des modifications particulières de la

formule sanguine, de l'existence d'une pneumonie interstitielle et de la possibilité de complications encéphalitiques certains auteurs cherchaient à démontrer l'intervention d'un virus. La découverte d'inclusions dans les poumons d'enfants décédés de cette affection parut un argument supplémentaire à Rich puis Mac Cordock et Smith. Une telle opinion ne peut plus être soutenue actuellement, mais l'interprétation des cellules à inclusions dans la coqueluche est difficile. Elles ont été observées par Feyrter, Rich, Mac Cordock et Smith, Kinney, Wyatt Saxton et Leo, Smith et Vellics. Ces auteurs n'admettent pas qu'il puisse s'agir de syndromes coqueluchéïdes. Ils affirment le diagnostic de la coqueluche. D'après Mac Cordock et Smith les formules sanguines étaient caractéristiques. Celle de l'enfant de Smith et Vellics l'est aussi.

Une seule hypothèse subsiste = la coqueluche exalte un virus latent ou favorise une surinfection virale.

CONCLUSIONS
=====

- C O N C L U S I O N S -

A l'examen histologique de différents organes a été découverte une cellule d'un type particulier, caractérisée

a) par sa très grande taille,

b) par l'existence d'une volumineuse inclusion nucléaire éosinophile cernée d'une halo clair qui semble repousser la chromatine contre la membrane nucléaire,

c) et par la présence de petites inclusions cytoplasmiques basophiles plus inconstantes.

Cette cellule dite "en oeil d'oiseau" est considérée comme pathognomonique d'une affection virale à laquelle il a été donné le nom de "Maladie des Inclusions cytomégaliqes"

Cette maladie a surtout été diagnostiquée chez de très jeunes enfants, cependant quelques cas ont été découverts chez l'adulte.

I - Différents aspects cliniques doivent être distingués.

A) - la maladie est localisée fréquemment aux glandes salivaires (environ 12 % des autopsies systématiques de jeunes enfants).

Cette affection est latente et ne paraît avoir exercé aucune influence sur la maladie ayant causé la mort.

B) - Plus rarement (1 à 2% des cas) les inclusions siègent dans un ou plusieurs organes.

La maladie se manifeste sous des aspects variés.

1° - La forme du nouveau-né est la plus intéressante.

C'est une affection très particulière qui pose d'importants problèmes de diagnostic. Cependant le tableau clinique est souvent assez typique pour permettre de soupçonner son origine.

Un ictère, des hémorragies diverses dont la plus habituelle est le purpura, une hépatosplénomégalie sont constatés à la naissance ou dès les premières heures de la vie.

A cette triade s'ajoutent plus inconstamment d'autres symptômes = troubles respiratoires, digestifs, calcifications intracérébrales visibles sur les clichés radiologiques.

La formule sanguine montre une anémie discrète, une érythroblastose, une thrombopénie.

L'examen du culot urinaire, qui peut mettre en évidence la cellule à inclusions, a permis deux fois de faire le diagnostic du vivant du malade.

L'évolution fatale est de plus ou moins longue durée. Elle s'est prolongée 13 semaines dans un cas.

Il arrive que le tableau ne soit pas complet et qu'il manque un ou plusieurs des symptômes décrits = la forme à type de diathèse hémorragique est l'une des plus fréquentes.

Parfois l'évolution se fait en deux temps = amélioration, puis, reprise de troubles.

Les deux principaux diagnostics à éliminer, sont l'ictère grave par incompatibilité sanguine foeto-maternelle, et la toxoplasmose. Même lorsqu'il existe une incompatibilité sanguine possible, il n'y a pas formation d'agglutinines. Les épreuves de laboratoire de la toxoplasmose sont toujours négatives.

A l'examen histologique des viscères, les inclusions sont trouvées surtout dans les reins, les poumons, le foie, mais de nombreux organes peuvent en contenir.

Certaines lésions, foyers hématopoïétiques extramédullaires, hépatite ou cirrhose, pneumonie interstitielle, pauvreté de la pulpe blanche splénique, encéphalite avec inclusions sont considérées comme caractéristiques de la Maladie généralisée des inclusions cytomégali-ques du nouveau-né.

2° - Après la période néo-natale,

la maladie des inclusions offre une grande diversité symptomatique. Elle s'associe habituellement à d'autres affections, dont les plus fréquentes sont des infections à pyogènes, la maladie fibro-kystique du pancréas, la coqueluche ; il devient ainsi souvent difficile de démêler l'origine des différentes manifestations cliniques.

a) elle évoque parfois une pneumopathie. L'évolution est foudroyante, ou, plus généralement trainante, débutant par des signes d'irritation des

voies aériennes supérieures.

Plus tard, les troubles fonctionnels sont importants, l'auscultation pulmonaire ne découvre pas de foyer, la radiographie montre des opacités élargissant les hiles, ou des aspects flous des bases, quelquefois des troubles de la ventilation.

Ces pneumopathies sont susceptibles de se compliquer d'infections à pyogènes, déterminant des broncho-pneumonies, des abcès du poumon, des pleurésies purulentes.

Chez l'adulte, les pneumopathies à inclusions cytomégaliqes ont une évolution chronique se prolongeant plusieurs mois.

b) Plus rarement la Maladie des inclusions semble responsable d'hépatite, de syndrome diarrhéique, et peut être d'anémie grave.

Elle est parfois à l'origine de tableaux cliniques très complexes.

c) Chez l'adulte, les cellules à inclusions ont été découvertes, localisées à des ulcères digestifs, et dans un polypo anal.

La grande variété symptomatique de la maladie après la période néonatale ne permet qu'un diagnostic d'autopsie.

II - Un virus est vraisemblablement l'agent pathogène de la Maladie des inclusions cytomégaliqes.

Bien qu'il n'ait pas été possible de transmettre ce virus à l'animal ni de la cultiver, l'aspect de certaines lésions histologiques, la présence d'inclusions, la ressemblance de la maladie humaine et d'une affection virale des glandes salivaires des rongeurs sont en faveur d'une telle hypothèse.

Le virus est sans doute strictement spécifique. En effet les glandes salivaires des cobayes, des rats, des souris, des hamsters et des taupes contiennent des cellules à inclusions d'aspect très voisin, or, il a été démontré qu'une seule inoculation à un animal de même espèce produit l'infection.

III - Pathogénie.

Le virus peut être transmis de mère à fœtus à travers le placenta pendant la grossesse.

L'affection de la mère est inapparente. Chez l'enfant elle se traduit par la maladie généralisée des inclusions cytomégaliqes du nouveau-né.

Cependant, il est certain que l'infection intra-utérine ne conduit pas toujours à la maladie du nouveau-né. Parfois la maladie se localise

seulement aux glandes salivaires. Parfois, elle reste latente plusieurs semaines avant de se manifester. Les facteurs qui jouent dans le déterminisme de ces formes ne sont pas connus.

Il est fort possible que l'infection contractée après la naissance soit cause de maladies bénignes, rhinopharyngites, pneumonies atypiques, ou syndrome digestifs. Elle ne deviendrait grave que par les surinfections qu'elle favorise chez le jeune enfant et lorsqu'elle s'associe à certaines affections. Ainsi la Maladie fibro-kystique du pancréas, les avitaminoses, les substances antifoliques, en perturbant le métabolisme intracellulaire, rendraient les tissus plus sensibles à l'action du virus et permettraient sa dissémination.

Les liens qui relient la Maladie des inclusions et la coqueluche demeurent mystérieux.

Vu, le Président de Thèse :

M. LAMY.

Vu, le Doyen de la Faculté :

Léon BINET.

Vu et permis d'imprimer :

Le recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH.

- BIBLIOGRAPHIE -

- 1 - ABT : Erythroblastosis in icterus gravis neo-natorum.
J. pediat. 1933 vol 3 p. 7.
- 2 - ADAMS : Primary virus pneumonitis with cutoplasmic inclusion bodies :
Study of epidemic involving 32 infants with 9 deaths J.A.M.A.
1941 - 116 : 925.
- 3 - ADAMS : Primary pneumonitis in infancy J.Am. Med. Assoc. 1948.138 :
1142.
- 4 - AEVENAINEN : Inclusion disease or generalized salivary gland virus
infection = report of five cases. Acta Path. Microbiol. Scand
(suppl.) 1952. 93 : 159.
- 5 - ALEXANDER : Generalized cytoplasmic inclusion disease in a new-born
infant : J. Path. Bact. 1953. 65 = 375.
- 6 - ALLEN, SMITH, WEIDMAN : Infection of still-born infant by amebiform
protozoan (entamoeba mortinatalium) Univ. Penn. M. Bull. 1940
23 : 285.
- 7 - ANDREWES : Immunity to salivary virus of guinea-pig studies in living
animal and in tissue culture. Brit. J. exp. Path 1930. 11 : 23.
- 8 - ANDREWS , MILLER : Erythroblastosis in new-born : report of 4 cases
Am. J. Dis. Child. 1935. 50 : 673.
- 9 - BACALA, BURKE : Generalized cytomegalic inclusion disease
J. Pediat. 1953 43 : 712.
- 10 - BELLAMY : Cytomegalic inclusion body disease occuring in twins
Am. J. Clin. Path. 1954 - 24 : 1040.
- 11 - BESSIS : La maladie hémolytique du nouveau-né - Paris Masson 1947.
- 12 - BLACKAMN : Intranuclear inclusion bodies in kidney and liver caused
by lead poisoning - Bull. Johns. Hopk. Hosp. 1936 - 58 : 384
- 13 - BEHRMAN, SANFORD : Familial jaundice - Am. J. Dis. Child. 1931 41 -225
- 14 - CAMPBELL, WALTER : Two cases of cytomegalic inclusion encephalitis
Arch. Dis. Child. 1952 - 27 : 507.
- 15 - CAMPBELL, Mc FARLANE : Inclusions bodies in organs of infants -
J. Path. Bact. 1947 - 59 : 385.
- 16 - CLEMENT : Maladie des inclusions cytomégaliqes généralisée -
Presse Med. 1950 58/77 : 1357.
- 17 - COLE, KUTTNER : Filterable virus in the submaxillary glands of
guinea-pigs - J. Exp. Med. 1926 - 44 : 855.
- 18 - COWDRY - The problem of intranuclear inclusions/virus diseases.
Arch. Path. 1934 - 18 : 527.

- 19 - COWDRY, SCOTT : Nuclear inclusions suggestive of virus action in salivary glands of monkey coebus fatuellus - Am. J. Path. 1935 11 : 647.
- 20 - DAWSON : Cellular inclusions in cerebral lesions of lethargic encephalitis - Am. J. Path. 1933 - 9 : 7.
- 21 - DAWSON : Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis - Arch. Neurol. Psych. 1934 - 31 : 685.
- 22 - DE LANGE : Über einen merkwürdigen Nierenbefund - Virch Arch. Path. anat. 1922 - 238 : 276.
- 23 - DESMONTS : Etat actuel du problème de la toxoplasmose humaine - Arch. Franc. de Pédiat. 1954 - 11 : 57.
- 24 - DIAMOND, BLACKFAN : Erythroblastosis fetalis and its association with universal oedema of the fetus icterus gravis neonatorum and anemia of the new-born. - J. Pediat. 1932 - 1 : 269.
- 25 - DYCKMAN, BELLAMY : Histochemical studies in cytomegalic inclusion disease - A.M.A. Arch. Path. 1953 - 56 : 360.
- 26 - FARBER, WOLBACH : Intranuclear and cytoplasmic inclusions in salivary glands and other organs of infants - Am. J. Path. 1932 - 8 : 123
- 27 - FETTERMAN : New laboratory aid in the clinical diagnosis of inclusion disease of infancy - Am. J. Clin. Path. 1952 - 22 : 424.
- 28 - FOLEY, WILLIAMS : Inclusion encephalitis and its relation to subacute sclerosing leuco-encephalitis - Quart J. Med. 1953 22 : 157.
- 29 - FRANCE : Inclusion disease in childhood - Arch. Dis. Child. 1951 - 26 : 589.
- 30 - GALLAGER : Cytomegalic inclusion disease of infancy - Am. J. Clin. Path 1952 - 22 : 1147. et J. Thoracic Surgery 1954 - 27 : 222.
- 31 -
- 32 - GOOD, CAMPBELL : The precipitation of latent herpes simplex encephalitis by anaphylactic shock - Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1948 - 68 : 82.
- 33 - GOODPASTURE - Cellular inclusions and the etiology of the virus diseases - Arch. Path. 1929 - 7 : 114.
- 34 - GOODPASTURE, AUERBACH, SWANSON, COTTER : Virus pneumonia of infants secondary to epidemic infection - Am. J. Dis. Child. 1939 - 57 : 997
- 35 - GOODPASTURE TALBOT : Nature of protozoan like cells in certain lesions of infancy - Am. J. Dis. Child. 1921 - 21 : 415.
- 36 - HARTZ : Protozoan like cells in gastric ulcers - Acta brev. Neur. phys. pharm. micro. 1935 - 5 : 115.
- 37 - HARTZ et Van de STADT : The occurrence of protozoan like cells in a biopsy from the anus - Am. J. Clin. Pathol. 1943 - 13 : 148.

- 38 - HOWARD, Mac CORDOCK, SMITH : The visceral lesions produced in mice by the salivary gland virus of mice - J. Exp. Med. 1936 - 63 : 303.
- 39 - HUDSON, MARKHAM : Brain to brain transmission of submaxillary gland virus in young guinea-pigs - J. Exp. Med. 1932 - 55 : 405.
- 40 - JACKSON : Amoeba like organism in kidney of child - J. Inf. Dis 1922 - 30 : 636.
- 41 - JESIONEK, KIOLEMIENOGLOU : Uber einem befund von protozoenartigen gebilden in den organen eines hereditär - luetschen fetus - Munch. Med. Wechenschrift 1904 - 51 : 1905.
- 42 - KALFAYAN : Inclusions disease of infancy - Arch. Path. 1947 44 : 467
- 43 - KAPLAN, GRUMBACH, STRAUS : Maladie des inclusions cytomégaliqes chez le nouveau-né Arch. Fr; Ped. 1954 - 11 : 884
- 44 - et Sem. Hop. Annales de Ped. 1954 n° 7415 - 4118
- 45 - KINNEY : Intranuclear inclusions in infancy - Am. J. Path. 1942 - 18 : 799.
- 46 - KIDDER : Cerebral and visceral inclusion disease of infancy - Am. J. Clin. Path. 1952 - 22 = 870.
- 47 - KUTTNER . Further studies concerning filtrable virus present in submaxillary glands of guinea-pigs - J. exp. Med. 1927-46 : 935.
- 48 - KUTTNER, T'UNG : Further studies on submaxillary gland virus of rats and guinea pigs - J. Exp. Med. 1935 - 62 : 805.
- 49 - KUTTNER, WANG : Problem of significance of inclusion bodies found in salivary glands of infants and occurrence of inclusion bodies in submaxillary glands of hamsters, white mice, and wild rats. J. Exp. Med. 1934 - 60 : 773.
- 50 - LAMY, AUSSANNAIRE, JAMMET, NEZELOF : Maladie des inclusions cytomégaliqes - Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. de Paris 1952 n° 24-25 : 960.
- 51 - LEE : Nuclear changes following intraveinous injection of various solutions - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1933 - 31 : 383.
- 52 - DELONG, LEPAGE, ALISON : Toxoplasmose du nouveau-né avec ictère et cirrhose du foie - Arch. fr. Pediat 1953 vol 10 : 530.
- 53 - LHERMITTE : les leuco-encéphalites.
Paris. Editions médicales Flammarion 1950
- 54 - MAC CORDOCK : Intranuclear inclusions in pertussis - Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1931.1932 - 29 : 1288
- 55 - MAC CORDOCK, SMITH - Intranuclear inclusions : incidence and possible significance in whooping cough and in variety of other conditions. Am. J. Dis. Child. 1934 - 47 : 771.

- 56 - MAC MILLAN : Fatal inclusion disease pneumonitis in adult.
Am. J. Path 1947 - 23 : 995
- 57 - MALAMUD, HAYMAKER,, PINKERTON : Inclusion encephalitis -
Am. J. Path 1950 - 26 : 133
- 58 - MARKHAM, : Study of the submaxillary gland virus of the guinea-pig -
Am. J. Path. 1938 - 14 - 311
- 59 - MARKHAM, HUDSON : Susceptibility of guinea pig fetus to submaxillary
gland virus of guinea-pigs - Am.J. Path 1936 - 12 : 175.
- 60 - MARIE, SEE, HUBERT, ELIACHAR : Etude histo-pathologique du poumon
coquelucheux. Sem. Hop. 1952 n° 9 p. 335
- 61 - MERCER, LUSE, GUYTON : Clinical diagnosis of generalized cytomegalic
inclusion disease : Pedia 1953 - 11 : 502.
- 62 - MINDER : Die Aetiologie der cytomegalia infantium -
Schweiz Med Woch. 1953. 83 : 1180
- 63 - MOUCHET : De la présence de protozoaires dans les organes des enfants
Arch. Med Exp. et Anat. Path. 1911 - 23 : 115
- 64 - MULLER - Ueber die protozoenartigen gebilde in den harnanälchenepithe-
lein neugeborener .
Virch. Arch. Path. Anat. 1922 - 238 - 481.
- 65 - OLITSKY, HARTFORD : Intranuclear inclusion bodies in tissu reactions
produced by injections of certain foreign substances.
Am. J. Path. 1937 - 13 : 729.
- 66 - PAPPENHEIMER, SLANETZ + Generalized visceral disease of guinea-pigs
associated with intranuclear inclusions.
J. Exp. Med. 1942 - 76 : 299.
- 67 - PEARSON : Inclusions produced by submaxillary virus
Am. J. Path. 1930 - 6 : 261.
- 68 - PETTAVEL : Ueber eigentümliche herdförmige degenerationen der thyreoida
Epithelien bei purpura eines neonatus.
Virch. Arch. Path. Anat 1911 - 206 : 1
- 69 - PISANO : Su di un reperto istologica rare in feto scleromatoso.
Gazz. Osp. Clin. 1910 - 31 : 249.
- 70 - POTENZA : Cytomegaly (protozoa like cells) in South american children
Am. J. Clin. Path. (suppl) 1954- 24 : 43 N° 8/
- 71 - POTTER : Pathology of the fetus and the new-born.
The year book publishers Chicago 1952 p. 120.
- 72 - RECTOR RECTOR : Intranuclear inclusions in salivary glands of moles
Am. J. Path. 1934 - 10 - 629.
- 73 - REINHARD, GOOD, MARTIN : Chemotherapy of malignant neoplastic diseases
J.A.M.A. 1950 - 142 : 383.

- 74 - RIBBERT : Uber protozoenartige zellen in der niere eines syphilitischen neugeborenen und in der parotis von kindern. Zentralbl. allg. Pathol. 1904 - 15 : 945.
- 75 - RICH : On the etiology and pathogenesis fo whooping cough
Bul. John. Hopkins Hosp. 1932. 51 - 346.
- 76 - RIVERS - Viral and Richettsial infection of man. Philadelphia, London Montreal J.B. Lippincott company 1952 p. 674.
- 77 - ROSENBUCH, LUCAS : Studies of pathogenicity and cytological reactions of submaxillary gland virus of guinea pigs.
Am. J. Path. 1939 - 15 - 303.
- 78 - ROSSIER, NEZELOF, : Hépatite néo natale à inclusions cytomégaliqes
Arch. f. Ped. 1954 : 11 : 888
- 79 - RUSSEL, WELLER - Giant cell Pneumonia with inclusions. Pédiat 1952 - 10 681.
- 80 - SABIN, EICHENWALD : Present status of clinical manifestations of toxoplasmosis in man. J.A.M.A. 1952 - 150 - 1063.
- 81 - SCOTT, PRUETT : Studies on the submaxillary virus of guinea pigs.
Am. J. path. 1930 - 6 : 53.
- 82 - SMITH, VELLIOS : Inclusion disease or generalized salivary gland virus infection. Arch. Path. 1950 - 50 - 862.
- 83 - SMITH, WEIDMAN - Further note upon the occurrence of entamoeba histolytica as a human parasite. Am. J. Trop. Dis. Trav. Med 1914:2 : 256.
- 84 - SNAPPER, SCHREID : On the influence of stilbamidine upon myeloma cells
Blood 1946 - 1 : 534.
- 85 - THOMPSON : Intracellular inclusions in the submaxillary gland of the rat
J. inf. Dis. 1932. 50 : 162.
- 86 - et Am. J. Path. 1934 - 10 : 676
- 87 - VAN ROOYEN, RHODES : Virus disease of man P. 32.
Thomas Nelson and sons New-York 1948
- 88 - VON GLAHN, PAPPENHEIMER : Intracellular inclusions in visceral disease
Am. J. Path. 1925- 1 : 445.
- 89 - WAGNER : Zur kenntnis der "protozoenartigen Zellen" in den Organen von kindern. Beitz Path. Anat. 1930 - 85 : 145.
- 90 - WANSTROM : Erythroblastosis in new-born. Am/J. Path. 1933 - 9 : 623.
- 91 - WILSON, DU BOIS : Keratomalacia in infant with post mortem examination
Am. J. dis. Child 1923 - 26 : 431.
- 92 - WOLMAN, IZAH, FREUND, SHAMIR : Studies on interstitial giant cell pneumonia - five cases - Am. J. dis. Child. 1952. 83 : 573.

- 93 - WORTH , HOWARD : New features of inclusion disease of infancy
Am. J. Path. 1950 - 26 : 17.
- 94 - WYATT, HEMSATH, SOASH : Disseminated cytomegalic inclusion disease in
adult - Am. J. Clin. Path. 1951 - 21 (50
- 95 - WYATT, SAXTON, LEE, PINKERTON : Generalized cytomegalic inclusion
disease - J. Pediat. 1950 - 36 : 271.
- 96 - WYATT, SIMON, TRUMBULL, EVANS : Cytomegalic inclusion pneumonitis in
the adult. Am. J. clin. Path. 1953 - 23 : 353.
- 97 - WYATT, TRIBBY - Granulomatous encephalomyelitis in infancy.
Arch. Path. 1952 - 53 : 103.

